UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1970 - N° 139

VACCINATION CONTRE LA RUBEOLE

Emploi du vaccin souche Cendehill à Toulouse

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1970

PAR

Marie-Thérèse SITTERLÉ-SOULA

Ancienne Externe des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY

Madame L. ENJALBERT	*Président*	
M. A. PONTONNIER	*Assesseurs*	
Mme M.B. LARENG		
M. M. MONROZIES		
M. A. JOVER	*Suppléant*	

MONTAUBAN
IMPRIMERIE S. I. T. E. C.
ROUTE DE NEGREPELISSE
1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546523_0026

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1970 - N° 139

VACCINATION CONTRE LA RUBEOLE

Emploi du vaccin souche Cendehill à Toulouse

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

presentée et soutenue publiquement en Juillet 1970

PAR

Marie-Thérèse SITTERLÉ-SOULA

Ancienne Externe des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY

Madame	L. ENJALBERT	*Président*
M.	A. PONTONNIER	*Assesseurs*
Mme	M.B. LARENG	
M.	M. MONROZIES	
M.	A. JOVER	*Suppléant*

MONTAUBAN
IMPRIMERIE S. I. T. E. C.
ROUTE DE NEGREPELISSE
1970

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	LAZORTHES
Assesseur (Médecine)		MONNIER
Assesseur (Pharmacie)		BREUILLAUD
Doyens honoraires		GORSE, CALVET, BRUSTIER
Professeurs honoraires		VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS, LAGROT, DULUCQ.

SECTION MEDECINE

Clinique méd. et cardiologique	MM.	MERIEL
Clinique médicale sud		GADRAT
Clinique chirurgicale		FICAT
Clinique chirurgicale et gynécologie		FABRE Pierre
Clinique chirurgicale et du cancer		GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		PASQUIE
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		RIEUNAU
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire		ENJALBERT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BAZEX
Clinique des maladies des voies urinaires		LHEZ
Clinique des maladies infectieuses		N.
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL
Clinique médicale de la première enfance		BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie		LAZORTHES
Clinique neurologique et psychiatrique		GERAUD
Clinique obstétricale		PONTONNIER
Clinique odonto-stomatologique		CADENAT
Clinique ophtalmologique		N.
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale		CALVET
Clinique de pneumo-phtisiologie		DELAUDE
Clinique rhumatologique		RUFFIE René
Accouchement et obstétrique sociale		JAHIER
Anatomie		BASTIDE
Anatomie appliquée		POULHES
Anatomie pathologique		FABRE Jacques
Anesthésie et réanimation		LARENG
Bactériologie et virologie	Mme	ENJALBERT
Biophysique médicale A		AUVERGNAT
Biophysique médicale B		BRU
Chimie biologique		VALDIGUIE P.
Electro-radiologie		MARQUES
Embryologie générale		BROUSSY Jean
Hématologie		RUFFIE Jacques
Histologie		BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie		DARNAUD
Hygiène et médecine sociale		MONNIER
Immunologie		DUCOS
Médecine légale et médecine de travail		PLANQUES
Pathologie chirurgicale		DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL
Pathologie médicale		RIBAUT
Physiologie		LAPORTE Yves
Physiologie appliquée et pharmacologie		BAISSET
Sémiologie et clinique médicale		LAPORTE Jacques
Thérapeutique		DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et embryologie		MM. GUILHEM
Anatomie pathologique	MM.	BOUISSOU
Biochimie médicale		DOUSTE-BLAZY
Histologie et embryologie		PLANEL
Maladies infectieuses		ARMENGAUD
Oto-rhino - Laryngologie		CLAUX
Pathologie médicale		BOULARD
Physiologie		MONTASTRUC
Physiologie		BESSOU
Physique médicale		COMMANAY
Pneumo-phtisiologie		MIGUERES

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	MM	FABRE Jean
Bactériologie parasitologie, virologie	Mme	LARENG
Biochimie médicale		VALDIGUIE Pierre
Chirurgie générale		GEDEON
Chirurgie générale		SARRAZIN
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire		ESCHAPASSE
Electro radiologie		PONS
Electro radiologie		ROULLEAU
Médecine générale et thérapeutique		BOLLINELLI
Ophtalmologie		DEODATI
Pédiatrie		DALOUS
Neuro chirurgie		ESPAGNO Jacques
Médecine générale et thérapeutique		SUC
Pédiatrie		REGNIER
Médecine générale		RIBET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie	MM.	ESTRADE
Médecine générale et thérapeutique		BES
Pathologie expérimentale		GLEIZES
Médecine générale		ARLET Jacques
Thérapeutique, Réanimation rééducation fonctionnelle et hydrologie	MM.	SALVADOR M.
Radiologie		COMBES P.
Pneumo-Phtisiologie		ALBAREDE J.L.
Pédiatrie génétique médicale		ROCHICCIOLI P.
Chirurgie générale		ESCAT J. COSTAGLIOLA
Orthopédie, traumatologie, chirurgie plastique et reconstructive		UTHEZA G.
Urologie		PONTONNIER F.
Histologie, embryologie, cytogénétique		SOLEILHAVOUP J.P.
Biophysique		GUIRAUD R.
Physiologie		PAGES B.
Parasitologie		LARROUY
Immunologie hématologie maladies du sang		BIERME R.
Anatomie et organogénèse		JUSKIEWENSKI S.

AGREGES

Médecine générale	MM.	CALAZEL
Médecine générale		RASCOL
Médecine générale		LE TALLEC
Chirurgie générale		GAUBERT
Dermato et syphiligraphie		DUPRE
Hydrologie		DENARD
Médecine légale		GREZES-RUEFF
Neurologie et psychiatrie		GAYRAL
Obstétrique		ESPAGNO Guy
Ophtalmologie		BEC

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	MM.	SOUQUET
Pathologie chirurgicale		DIEULAFE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie	M.	LABOUCARIE

SECTION PHARMACIE

Botanique et cryptogamie	MM.	N.
Chimie et analytique		PITET
Toxicologie, hygiène et hydrologie		BOURBON
Chimie pharmaceutique		BLANC
Microbiologie		BREUILLAUD
Pharmacie chimique et pharmacodynamie		CAUJOLLE
Pharmacie galénique et matière médicale		STANISLAS
Physiologie, zoologie et parasitologie pharmaceutique		ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie		COUTURIER
Sciences naturelles	Mme	CAUJOLLE
Toxicologie		BROUSSY G.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie organique	MM	BERTRAND
Zoologie		GAYREL

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique	Mme	LASCOMBES
Microbiologie	MM.	MICHEL Georges
Pharmacodynamie		CROS Jean
Physiologie		DUMAS Jean-Claude
Pharmacie galénique		ROUFFIAC Robert
Chimie biologique		SOULA Gerges
Toxicologie		MALBOSC Robert

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal	M.	ROCHE

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(délibération en date du 12 mai 1891)

Je dédie ce travail

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A BERNARD

A EMMANUELLE

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A NICOLE

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE ET MA BELLE FAMILLE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

A notre Maître et Président de Thèse

MADAME LE PROFESSEUR L. ENJALBERT

Professeur de Bactériologie Virologie

Vous avez inspiré et dirigé ce travail tout au long des étapes avec toutes les qualités du Maître.

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et l'assurance de notre respectueuse admiration.

A notre Jury de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. PONTONNIER.

Professeur de Clinique Obstétricale.

Vous nous avez acceuillie parmi vos élèves du certificat d'études spéciales de gynécologie médicale.
Au long des stages que vous nous avez permis d'effectuer dans votre service, nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et la qualité de votre enseignement.
Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger à notre jury de thèse. Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre plus vive reconnaissance et l'assurance de notre respectueuse admiration.

MADAME LE PROFESSEUR M. B. LARENG.

Maître de Conférence Agrégé de Microboliologie

Vous nous avez témoigné un bienveillant intérêt. L'étendue de vos connaissances autant que votre exigence dans le travail resteront pour nous un constant exemple. Nous sommes heureuse que vous ayez accepté d'être notre juge.
Nous vous remercions vivement et vous prions de croire à notre sincère attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. MONROZIES

Gynécologue accoucheur des Hôpitaux.

Vous nous avez fait bénéficier en maintes circonstances de votre grande expérience clinique.
Avant de nous faire l'honneur de nous juger et en vous assurant de votre dévouement, permettez-nous de vous exprimer notre sincère reconnaissance.

MONSIEUR LE DOCTEUR A. JOVER.

Chef de Clinique - Assistant des Hôpitaux.

Vous avez contribué à notre formation médicale par votre enseignement.
Sachez toute la respectueuse admiration que vous nous avez inspiré et la profonde gratitude que nous éprouvons pour la sympathie que vous nous témoignez.

A nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux
et particulièrement

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE.

Professeur de Clinique Séméiologique.

Avec une particulière bienveillance vous avez guidé nos premiers pas dans la carrière médicale ; d'abord à la faculté, puis à l'hôpital nous avons pu apprécier votre expérience,votre finesse clinique,elles-mêmes enrichies d'une extrême délicatesse pour le plus grand bien de vos élèves et de vos patients.
Comment en quelques mots vous exprimer notre plus vive reconnaissance et vous assurer de notre solide attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR POULHES

Professeur d'Anatomie Appliquée.

Vous nous avez donné l'exemple d'un sens clinique rigoureux allié à de profondes qualités humaines. Vous avez bien voulu nous compter au nombre de vos élèves.
Permettez-nous de vous assurer de notre reconnaissance et de notre respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. ESPAGNO

Professeur Agrégé d'Obstétrique.

Votre sens de l'humain et de votre enseignement nous ont profondément marquée.

Veuillez trouver ici l'assurance de notre admiration et de notre respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. LARROUY

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. P. SEGUELA.

Dont les encouragements amicaux nous ont soutenue tout au long de la réalisation de ce travail.

Nous sommes heureux, en tête de ce travail, de remercier tous ceux qui nous ont aidé à le mener à bien.
En particulier :

Madame le Docteur S. BIERMÉ

Mademoiselle le Docteur PASQUIÉ
Médecin au personnel hôspitalier

Madame PUEL
Assistante de Faculté - Assistante des Hôpitaux

Mademoiselle M. De WITT

Qui ont contribue à l'élaboration de ce travail
et ont toujours montré beaucoup de sympathie à notre égard.

Mademoiselle BYLA
Pour son aide précieuse et sa compétence.

Mademoiselle SAMAZAN
Mademoiselle MARTIN
Sages-Femmes en chef de la Clinique
Obstétricale et de la Maternité.

Madame AMIEL
Directrice de l'Ecole Régionale d'Infirmières

Mademoiselle LASVIGNE
Directrice de l'Ecole d'Infirmières de la Croix ROUGE.

Madame DHERS

Mesdames les Secrétaires du service de Madame le Professeur L. ENJALBERT.
Mesdames les Secrétaires de la Maternité.

A TOUS NOS AMIS DE L'EXTERNAT ET DU CERTIFICAT
D'ETUDES SPECIALES DE GYNECOLOGIE MEDICALE

PLAN

I INTRODUCTION

II LA RUBEOLE AVANT LA VACCINATION
- Aspects cliniques
- Etude virologique
- Diagnostic biologique
- Prophylaxie

III LA VACCINATION CONTRE LA RUBEOLE
- Les différents vaccins
- Leur emploi à l'étranger et en France
- La campagne de vaccination à Toulouse

IV CONCLUSION

V BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Maladie contagieuse, transmissible, immunisante, d'étiologie virale, caractérisée classiquement par une éruption, des adénopathies cervicales, une plasmocytose sanguine, évoluant dans la moitié des cas sous une forme inapparente, la rubéole ne poserait au médecin aucun problème sans la crainte de la transmission du virus à la femme enceinte.

Révélée par GREGG en 1941, l'action tératogène du virus a fait l'objet de multiples observations qui dépassent largement les premières constatations de l'ophtalmologiste australien. L'épidémie massive survenue aux Etats-Unis en 1964 a permis de mieux préciser les risques encourus par l'embryon lorsque l'affection atteint une femme durant les premiers mois de sa grossesse. Elle a aussi permis une meilleure connaissance des multiples aspects que revêt la rubéole congénitale.

Le public féminin est largement averti de la menace qu'une rubéole contractée au début d'une grossesse signifie pour l'enfant à naitre. Les petites épidémies saisonnières sont l'occasion pour le médecin, accoucheur ou généraliste de faire face à l'anxiété compréhensible des femmes exposées qui devront pendant six ou huit mois attendre un verdict incertain. Pourtant les dangers du virus rubéoleux pour la femme enceinte, après avoir été longtemps ignorés ou minimisés ont été ensuite surestimés. La rubéole demeure cependant une maladie d'actualité, mieux connue à la suite d'importants travaux qui conduisirent :

– En 1962, à l'isolement du virus par WELLER et NEVA à Boston d'une part, par PARKMAN et BUESCHER à Washinton d'autre part, la culture de l'agent de la rubéole devenant d'utilisation pratique.

– En 1966 à l'application à la rubéole par STEWART, PARKMAN et leurs collaborateurs de la réaction d'inhibition de l'hémaglutination, réaction sérologique simple et pratique qui permit une vaste étude séro-épidémiologique.

C'est en 1966-1967 que furent entrepris les premiers essais de vaccins atténués sur l'animal puis chez l'homme, les vaccins inactivés n'ayant pas prouvé jusqu'à présent une efficacité suffisante.

A une prophylaxie générale nécessaire mais insuffisante, s'ajoutent actuellement les possibilités de la protection vaccinale.

Nous avons eu la chance de pouvoir à Toulouse définir les applications pratiques de la vaccination contre la rubéole.

– La souche vaccinale CENDEHILL a été apportée directement par les soins de Monsieur le Docteur ZOURBAS, responsable de l'expertise du vaccin concernant cette souche.

– Les jeunes femmes vaccinées ont été envoyées par les consultations d'immunisation foeto-maternelle du Centre Régional de Transfusion Sanguine et par les Ecoles d'Infirmières et de Sages-Femmes.

– Les réactions de contrôle extrêmement nombreuses imposées par la rigueur nécessaire à la vaccination ont pu être menées à bien grâce au Laboratoire Central de Bactériologie-Virologie de la Faculté de Médecine de Toulouse et le Laboratoire Central du Centre Hospitalier Régional.

– La surveillance clinique des vaccinées a été assurée aux consultations de la Clinique Obstétricale et de la Maternité de Toulouse (Professeur PONTONNIER, Professeur MONROZIES).

Sans la participation de tous, Cliniciens et Biologistes, cette vaccination n'aurait pu avoir lieu et nous les assurons de nos remerciements avant d'exposer notre travail.

Ce travail comprendra deux parties :

– La rubéole avant la vaccination : étude clinique, virologique, diagnostic biologique, prophylaxie.

– La vaccination contre la rubéole.

LA RUBÉOLE AVANT LA VACCINATION

LA RUBEOLE : ETUDE CLINIQUE

L a rubéole est une maladie contagieuse, transmissible, d'origine virale. Son individualité clinique n'a été que tardivement reconnue.

- En 1740, HOFFMAN signale pour la première fois la maladie.

- En 1786, FRITSCH la distingue de la rougeole.

- En 1874, THOMAS en donne la première description complète.

- En 1881, le Congrès de Londres reconnait à cette affection une existence officielle.

Considérée longtemps comme une affection bénigne, certainement même comme le plus banal syndrome éruptif de l'enfance, elle fit peu parler d'elle durant deux siècles. Mais, en 1941, au cours d'une importante épidémie sévissant à Sydney, un ophtalmologiste australien GREGG établit une relation entre les cataractes congénitales des nouveaux nés et la rubéole présentée par leur mère au cours du premier trimestre de la grossesse. (42). Par la suite, de nombreuses études précisèrent l'activité tératogène de l'agent viral de la rubéole. Elles permirent d'individualiser le syndrome rubéolique congénital, reconnu comme étant à l'origine de très importantes malformations chez l'enfant.

I – LA RUBEOLE EST UNE MALADIE BENIGNE DE LA DEUXIEME ENFANCE, DE L'ADOLESCENTE OU DE L'ADULTE JEUNE.

Elle se caractérise par une état subfébrile, des adénopathies surtout cervicales, principalement occipitales, précédant de quelques jours l'éruption.

A – Du point de vue clinique.

1 – DANS SA FORME TYPIQUE ON LUI DECRIT QUATRE PHASES.

a) – L'INCUBATION : environ 14 jours ; elle est absolument silencieuse.

b) – LA PERIODE D'INVASION : de quelques heures à un ou deux jours. On note quelques malaises, des courbatures, un mouvement fébrile modéré. L'énanthène est à peine marqué, le plus souvent absent.

c) – LA PERIODE D'ETAT : se caractérise principalement par une éruption et des adénopathies cervicales.

– Un des symptomes le plus important de la rubéole consiste dans l'apparition d'adénopathies multiples qui peuvent précéder de deux ou trois jours l'éruption. Elles sont non douloureuses spontanément, mais sensibles à la palpation. Le plus souvent localisées à la région sous-occipitale et sous angulo-maxillaire et cervicale, elles peuvent également être généralisées.

L'éruption commence habituellement au niveau du visage et s'étend rapidement au tronc et aux extrémités, mais elle peut aussi se généraliser d'emblée. C'est un exanthème d'abord morbilliforme (maculo-papules pâles non confluentes) puis scarlatiniforme. L'énanthème accompagne souvent l'exanthème mais ne le précède pas.

Durant cette période les signes généraux restent peu marqués ; on peut noter cependant une légère élévation de la température. L'évolution se fait favorablement en quelques jours.

d) – LA PERIODE DE DECROISSANCE : est courte, on la décrivait autrefois sous le nom de période de desquamation. La desquamation est en fait très rare et ne consiste qu'en un fin nuage furfuracé. L'éruption disparait en deux à trois jours sans laisser de trace.

– Du point de vue biologique on observe une plasmocytose sanguine comprise entre 7 et 9 o/o mais qui reste toujours inférieure à 15 o/o.

– Les complications sont très rares en dehors évidemment de celles survenant chez le foetus. La bénignité de la maladie chez l'enfant et chez l'adulte est soulignée par tous les auteurs.

Les complications rares peuvent-être ;

– une otite moyenne
– une pneumopathie,
– une encéphalite : celle-ci survient beaucoup plus rarement que dans la rougeole. Elle laisse peu des séquelles car il ne s'agit pas anatomique-

ment d'une encéphalite démyélinisante.
– chez l'adulte enfin, les arthralgies sont relativement fréquentes.

2 – A COTE DE CE TABLEAU CLASSIQUE IL FAUT NOTER LA GRANDE FREQUENCE DES FORMES INAPPARENTES dont la contagiosité et le caractère immunissant sont identiques à ceux des formes franches.

B – Du point de vue pathogénique.

Il s'agit chez l'enfant et l'adulte d'une maladie à transmission respiratoire qui dure de sept à dix jours. Le virus n'apparait au niveau du naso-pharynx qu'au cours de la deuxième semaine après le contage et jusqu'à la deuxième semaine après l'éruption.

Il est souvent plus facile d'isoler le virus en effectuant le prélèvement au niveau des fosses nasales qu'au niveau du pharynx. Il est donc raisonnable de penser que la muqueuse nasale est la porte d'entrée.

On peut également retrouver le virus dans les urines et les selles pendant la période où il se trouve dans le rhino-pharynx.

A ce stade fait suite une virémie concomittante de la présence du virus dans le naso-pharynx et persistant jusqu'à y compris le jour de l'apparition de l'éruption, soit 14 à 17 jours après le contage.

Les anticorps neutralisants et inhibant l'hémagglutination apparaissent dans le sérum du malade le jour ou dans les jours qui suivent l'éruption

C – Sur le plan épidémiologique :

La rubéole sévit en France sous forme de petites épidémies de collectivités, surtout au printemps et au début de l'été ; les premiers cas apparaissent en décembre, le maximum se situe en mars-avril-mai, rares sont les cas après août.

Dans certains pays au contraire, on peut assister à des épidémies massives :

– épidémie de 1941 en Australie,
– épidémie de 1951 en Suède,
– enfin épidémie de 1964-1965 aux Etats-Unis :
1 800 000 cas déclarés contre 1000 à 3000 les années précédentes.

II – LA RUBEOLE CONGENITALE.

En 1941, GREGG attirait l'attention sur le nombre anormalement élevé des cataractes congénitales observées en Australie et sur leur association avec des malformations cardiaques. Il remarquait que ces anomalies survenaient à la fin d'une épidémie de rubéole (42). Depuis, de nombreux travaux sont venus confirmer cette hypothèse. En France, à la suite de l'épidémie de 1953, M. LAMY et M.E. SEROR constatèrent chez 24 femmes ayant présenté des signes de rubéole au cours des sept premières semaines de grossesse qu'une seule avait accouché d'un enfant normal ; quatre avaient avorté et dix neuf mis au monde un enfant malformé (64).

La grande épidémie américaine de 1964 qui a laissé 30 000 enfants malformés a apporté à cet égard un certain nombre de données nouvelles:

– TOUT D'ABORD L'IMPORTANCE DE LA DATE DE L'INFECTION PAR RAPPORT AU DEBUT DE LA GROSSESSE. En effet l'étude des produits d'avortement (placenta et embryon) a permis de préciser que la dissémination du virus est la plus importante et l'atteinte embryonnaire la plus grave dans les huit premières semaines de la grossesse. COOPER a observé ce fait dans 34 cas sur 63. Ainsi les risques de malformations, élevés dans les 7 et 8 premières semaines, de 57 à 67 o/o selon les statistiques de LUNDSTROM et de LAMY et SEROR, disparaissent-ils progressivement au 3ème mois.

– D'autre part dans le cas d'une infection des trois premiers mois, le virus ayant la propriété de se multiplier dans les cellules sans les détruire, il peut continuer d'exercer son action chez le foetus, ce qui explique qu' on le retrouve à la naissance dans le nez, la gorge, les yeux, plus rarement dans les urines de l'enfant. Celui-ci peut demeurer porteur de virus jusqu' au 12ème mois après la naissance rarement plus tardivement. DONC CET ENFANT EST CONTAGIEUX ET PEUT CONSTITUER UN RISQUE POUR SON ENTOURAGE RECEPTIF.

Ainsi à la suite de l'infection de la femme enceinte par le virus de la rubéole au cours du premier trimestre de la grossesse, plusieurs éventualités peuvent se produire avec un déterminisme où sont intriqués entre autre la date de l'infection et le pouvoir de multiplication du virus :

LA MORT DU FOETUS IN UTERO.

L'incidence des avortements spontanés, d'après treize enquêtes prospectives effectuées en différentes parties du monde et notées par LUNDSTRÖM, varie de 0 à 36 o/o avec un chiffre moyen de 14 o/o (70).

La statistique de SALLOMI en 1965 montre que le nombre d'avortements est supérieur à celui des enfants malformés (39 o/o contre 25 o/o).

LA NAISSANCE D'UN ENFANT CLINIQUEMENT INDEMNE.

La seule manifestation de l'infection intra-utérine est dans ce cas une maladie inapparente avec persistance du virus et absence de toute anomalie importante à la naissance ; beaucoup d'enfants exposés à une rubéole maternelle au moment le plus dangereux de leur vie intra-utérine ne présentent aucun stygmate clinique décelable (108).

L'étude des anticorps a permis de mieux mettre en évidence ces formes de rubéoles congénitales inapparentes àla naissance. De plus ces enfants sont souvent porteurs de virus qu'ils éliminent en grande quantité pendant des mois (WILLER).

Aussi jouent-ils un rôle important dans la dissémination de la maladie.

LA NAISSANCE D'UN ENFANT PRESENTANT LE TABLEAU CLINIQUE D'UNE RUBEOLE CONGENITALE :
- soit embryopathie malformative,
- soit foetopathie évolutive (35) (63).

L'enfant est marqué cliniquement et biologiquement. Il a des anticorps anti-rubéoliques et peut être porteur de virus.

A — Etude clinique

1 — L'EMBRYOPATHIE RUBEOLIQUE est caractérisée principalement par :
- des lésions occulaires,
- des lésions de l'appareil auditif,
- des malformations cardiaques.

a) — LES LESIONS OCCULAIRES.

La cataracte constatée dans 53 o/o des cas d'embryopathie rubéolique est beaucoup plus souvent bilatérale qu'unilatérale (70 o/o des cas) ; elle est centrale ou totale. Elle peut-être distinguée à l'œil nu, ne pas être apparente àla naissance et ne devenir évidente qu'après quelques semaines ou quelques mois. Son traitement chirurgical est difficile et c'est pourtant le seul qui permette d'éviter la cécité. La cataracte peut s'associer àd'autres atteintes occulaires, ce sont :

– une lenteur de réaction pupillaire à la lumière.
– une atrophie irienne.
– un nystagmus.
– une microphtalmie.
– enfin une pseudo-rétinite pigmentaire déjà signalé par GREGG et sur laquelle B. KRESKY a récemment attiré l'attention. Elle est souvent localisée en pôle supérieur de l'œil et atteint la macula. On la retrouve dans 50 o/o des cas de cataracte, mais elle peut-être isolée ; visible dès la naissance elle signe l'embryopathie rubéolique. Son évolution est bénigne et s'oppose à celle du glaucome, heureusement très rare (3 à 4 o/o).

b) LES LESIONS DE L'APPAREIL AUDITIF.

Déjà signalée par GREGG dans 30 o/o des cas, elles sont d'un diagnostic difficile dans le jeune âge. L'oreille interne est seule touchée, l'appareil cochléaire seul atteint ; il s'agit donc d'une surdité de perception due à un trouble de développement de l'organe de Corti. Dans 50 o/o des cas un seul côté est frappé,mais dans 70 o/o des cas les lésions sont bilatérales et la surdité entraine la mutité.

c) – LES MALFORMATIONS CARDIAQUES.

Elles sont les plus fréquentes. Elles consistent en une persistance du canal artériel, moins souvent en une communication inter-auriculaire, plus rarement encore en une communication inter-ventriculaire. On a décrit des sténoses de l'artère pulmonaire, de l'aorte, plus rarement une tétralogie de Fallop, une hypoplasie du ventricule gauche, une sténose mitrale.

A côté de cette triade lésionnelle classique tout un ensemble de manifestations cliniques peut être décrit.

d) – LES ATTEINTES CRANIO-ENCEPHALIQUES :

– microcéphalie.
macrocéphalie plus rare avec hydrocéphalie.
choréo-athétose, épilepsie.

Dans le liquide céphalo-rachidien, on peut constater une élévation du taux de l'albumine, une hypercytose. L'appréciation exacte des manifestations psychiques et neurologiques demande une longue surveillance des sujets atteints.

e) – LE DEVELOPPEMENT GENERAL DE CES MALADES EST MEDIOCRE.

– la prématurité semble accrue.

– le poids à la naissance est inférieur à la normale en moyenne de 2,350 kg à terme.

– La taille également : cette hypotrophie staturo-pondérale persiste d'ailleurs après la naissance.

f) – ENFIN, ON A DECRIT DES MALFORMATIONS DIVERSES :

– hypospadias.

– anomalies dentaires portant sur la date d'éruption, la forme, la position des dents.

– malformations digestives :

- atrésie de l'oesophage
- fistules trachéo-oesophagiennes,
- maladie de Hirsprung.

Ces atteintes malformatives multiples frappent le produit de conception au stade d'embryon lors du premier trimestre de la vie intra-utérine. Mais aux malformations d'organes créées pendant le stade embryonnaire, et seulement pendant cette période, peuvent s'ajouter des lésions évolutives de foetopathie.

Les progrès de la Virologie de la rubéole précédant la grande épidémie américaine de 1964, ont permis pour la première fois d'observer la coexistence d'une embryopathie malformative et d'une foetopathie évolutive. L'ére des malformations est close après le 3ème mois, mais le virus de la rubéole continuant d'exercer son action chez le foetus et après la naissance, comme le démontrent les constatations épidémiologiques et les recherches virologiques, les organes normalement formés peuvent être plus ou moins gravement altérés. Ces deux ordres de faits n'avaient jusque là jamais été obsevés chez le même sujet ; d'ailleurs, la frontière entre la " malfaçon " et la lésion peut n'être pas toujours cliniquement très facile à tracer. COOPER chez 58 enfants atteints de purpura néo-natal trouve 67 o/o de cardiopathies et 45 o/o de lésions occulaires (25).

2 – LA FOETOPATHIE.

Elle est essentiellement représentée par des anomalies hématologiques, de la moelle osseuse, de la rate, des ganglions, du squelette.

a) – LES ANOMALIES SANGUINES.

– Le purpura thrombopénique a été observé dans 75 o/o des rubéoles congénitales. Il peut être présent dès la naissance ou apparaitre dans les premières heures. Il est généralisé, peut évoluer par poussées, mais le

plus souvent disparait en un mois. Il s'accompagne parfois d'une hépato-splénomégalie.

– La thrombopénie observée chez 35 à 40 o/o des enfants atteints de rubéole congénitale peut être à l'origine d'hémorragies cutanées, ombilicales ou digestives mortelles.

– L'anémie est moins fréquente que le purpura. C'est une anémie hémolytique s'accompagnant d'une hyperplasie érythroblastique de la moelle et d'une réticulocytose active.

b) – LA MOELLE OSSEUSE .

Elle est pauvre en mégacaryocytes ; on y observe une très importante phagocytose des histiocytes.

c) LES ADENOPATHIES.

Elles ont été signalées par COOPER dans un cas sur cinq.

d) – LE FOIE ET LA RATE.

Ils sont augmentés de volume dans 70 o/o des cas. Dans 1/4 des cas on a observé une hépatite vraie, clinique et biologique ; les cirrhoses ou les atrésies des voies biliaires sont rares.

e) – LES ATTEINTES OSSEUSES.

Elles peuvent être isolées ; elle sont caractéristiques et possèdent une grande valeur diagnostique. On les observe dans 36 o/o des cas. Il n'existe aucune traduction clinique ni biologique. Elles se caractérisent par des images radiologiques bien étudiées par SINGLETON et RUDOLF, frappant essentiellement la métaphyse distale du fémur et la métaphyse proximale du tibia ; l'ossification est irrégulière, la trabéculation grossière. Mais surtout la juxtaposition en bandes longitudinales de zones insuffisamment ou exagéremment calcifiées donne un aspect tout à fait caractéristique aux lésions métaphysaires ;la calcification à ce niveau est anarchique, des languettes de cartilage non calcifié s'allongent entre des bandes scléreuses.

Ces atteintes osseuses sont très précoces ; elles ont été observées chez un foetus de 18 semaines ; elles disparaissent entre trois et dix mois et contribuent au défaut de croissance. La radiographie du crane montre un elargissement des sutures, une ossification irrégulière de la voute.

f) – On a décrit aussi :
– des myocardites évolutives à type d'infarctus (Korones).
– des pneumopathies diverses et peu caractéristiques,
– des anomalies des dermatoglyphes dans 40 o/o des cas.

g) – LUNDSTROM a montré à la suite de lèpidémie de 1951-1952 en Suède, que la rubéole est une cause de retard psychomoteur.

B – PATHOGENIE

H. DEBRE et J.H. CELERS ont récemment repris l'étude de la pathogénie de la rubéole congénitale à la lumière des différents travaux effectués depuis 1964 (30).

C'est après une rubéole survenant chez la mère pendant le premier trimestre de la gestation que se situe le risque de rubéole congénitale. Il est maximum lorsque le contage survient dans les huit premieres semaines de la grossesse. Il diminue au cours du troisième mois et disparait aprés le quatrième. On n'a jamais signalé de rubéole congénitale, sous quelque forme que ce soit, lorsque la rubéole maternelle avait évolué après le premier trimestre de la grossesse, en tout cas jamais après le quatrième mois (63). Le risque est difficile à chiffrer puisqu'il diffère selon les statistiques : 57 à 67 o/o pour LAMY et SEROR, 20 à 40 o/o pour A. BOUE. Si l'on ajoute aux malformations les avortements, les morts foetales in utéro, les morts-nés et les décés des premiers jours de la vie, le taux des atteintes foetales s'élève à 95 o/o si la rubéole survient dans les 7 premières semaines de la grossesse et à 86 o/o si elle a été contractée dans les 8 premières semaines.

Différents aspects de la pathogénie de la rubéole congénitale doivent être envisagés :

1 – L'INFECTION MATERNO-PLACENTO-FOETALE :

A partir de l'infection maternelle et de la virémie qui le transporte au niveau de l'utérus, le virus de la rubéole traverse le placenta et pénètre dans les tissus de l'embryon où il se multiplie. Il est retrouvé après avortements thérapeutiques. Il est présent dans tous les organes (en particulier cœur et cerveau) quelque soit le temps écoulé depuis l'éruption chez la mère. PLOTKIN et BOUE ont réussi à partir de ces produits la culture d'une souche cellulaire (98). On peut également isoler le virus chez des enfants malformés à partir de la plupart des organes en cas d'autopsie.

2 – L'INFECTION POST-NATALE :

L'infection foetale peut devenir chronique et persister après la naissance (48). Le virus peut être facilement isolé du rhino-pharynx, des urines et aussi du cristallin atteint de cataracte. Le nombre d'enfants excrétant du virus peut atteindre 60 o/o dans les premiers mois de la vie, 30 o/o à six mois, 7 o/o à dix mois. (27). L'excrétion virale n'a pas été mise en évidence après deux ans. Les sécrétions rhino-pharyngées et les urines constituent une source d'infection et des cas de rubéoles ont été rapportes chez des infirmières ou des médecins soignant des nouveau-nés atteints du syndrome rubéolique.

Le virus a été isolé chez 14 o/o d'enfants nouveau-nés sans que des anomalies aient été dépistées à la naissance (108). De tels cas imposent le dépistage soigneux des déficits se développant lentement, particulièrement de la surdité.

Dans les cas mortels, le virus a été isolé de presque tous les organes : foie, cerveau, moelle épinière, liquide céphalo-rachidien, cristallin, thymus, surrénales, rein et os. Les estimations quantitatives montrent de hautes concentrations virales dans certains organes particulièrement le tissu lympho-réticulaire, le thymus, le rein et le cristallin.

3 – L'IMMUNOGENESE :

La présence d'anticorps neutralisant le virus chez les nourrissons atteints de rubéole congénitale a été démontrée par DUDGEON et ses collaborateurs (34). Dans la plupart des cas, le titre des anticorps chez les nourrissons atteints de rubéole est égal ou supérieur à celui de la mère. Il persiste à un taux élevé toute la première année de la vie. Seuls 5 à 10 o/o des enfants nés avec des déficits rubéoliques sont trouvés sans anticorps. La preuve sérologique d'infection infra-clinique du foetus a été apportée par BULTER et ses collaborateurs (21). Il est probable que les anticorps sont produits par le foetus à la phase terminale de la vie intra-utérine, soit aussitôt après la naissance, et la réponse initiale est essentiellement constituée de I.g.M.. Cette hypothèse est confirmée par le fait que des taux élevés de IgM ont été mis en évidence dans le sérum d'enfants atteints de rubéole congénitale âgés de trois semaines à six mois (113). Comme les macro-globulines ne passent pas normalement à travers le placenta, il semble bien que ces IgM soient d'origine foetale. Les IgG foetales sont par contre, probablement d'origine maternelle. A la naissance de grandes quantités d'immuno-globulines G. et M. sont présentes. Le taux des IgG décline durant les premiers mois de la vie et ultérieurement s'élève à nouveau jusque vers la fin de la première année ; pendant ce temps, le taux élevé des IgM se maintient (7)

AINSI L'INFECTION FOETALE PAR LE VIRUS DE LA RUBEOLE NE RELEVE PAS DE LA TOLERANCE IMMUNITAIRE DANS LE SENS STRICT DU TERME.

Le foetus semble en effet capable de synthétiser en fin de grossesse des IgM qui, si elles témoignent de l'infection, sont incapables de le protéger. A ce stade, le virus est déjà bien implanté dans les tissus. Ce n'est qu'à partir du 3ème mois après la naissance que l'enfant fabrique des IgG qui pénètreront dans les tissus, permettront la neutralisation du virus et assureront le relais de la protection maternelle (63).

4 – PATHOGENIE AU NIVEAU CELLULAIRE :

Les anomalies au cours de la rubéole congénitale sont de deux types :

– D'une part il y a DES MALFORMATIONS ET DES TRANSFORMATIONS essentiellement dues à un retard de croissance des organes en cours de développement ;

– D'autre part, il existe des MODIFICATIONS SECONDAIRES par destruction d'organes déjà formés.

Les deux phénomènes peuvent être rattachés à la multiplication du virus dans les tissus. Les nourrissons infectés par la rubéole sont de façon caractéristique de taille inférieure à la normale pour l'âge réel de gestation. La petite taille de certains organes , tels le pancréas et les surrénales, semble due à un défaut de cellules morphologiquement normales (73). Une explication possible de ce phénomène est fournie par les observations sur la croissance du virus rubéolique en culture cellulaire : son effet le plus apparent étant l'arrêt de l'activité mitotique (98). Celui-ci peut par voie de conséquence entrainer soit l'anomalie, soit une limitation de la croissance d'un organe normal, selon le stade de gestation au cours duquel l'infection est survenue.

Tel est l'effet dominant du virus rubéolique sur le foetus, mais une destruction secondaire de tissus et d'organes formés peut survenir comme en témoignent les hépatites, les altérations du myocarde ou les pneumopathies.

A l'embryopathie, à la foetopathie vient s'ajouter un troisième ordre de faits ; on a observé de nombreuses ALTERATIONS CHROMOSOMIQUES au cours des rubéoles congénitales. (16). La cyto-génétique de tissus d'embryons provenant d'avortements thérapeutiques a permis d'ob-

server un taux significatif de cassures chromosomiques. BOUE a réalisé sur des systèmes cellulaires issus d'autres organes (peau, pharynx) une infection chronique sans modification des divisions cellulaires ; cependant,il a pu mettre en évidence des cassures chromosomiques ou chromatiniennes dans 20 o/o des cellules atteintes. Enfin, ROBINSON et PUCK, étudiant la chromatine sexuelle d'enfants nés à Denver pendant une période donnée, ont observé chez ceux qui étaient nés pendant l'épidémie de rubéole de 1964, une augmentation des aberrations hétéro-chromosomiques. Pendant la même période on a observé parallèlement une variation significative des cas de mongolisme. On a enfin récemment décrit des altérations des dermatoglyphes chez les enfants atteints de rubéole congénitale : un pli palmaire unique, une position haute du triradius. Le virus de la rubéole pourrait donc être à l'origine d'altérations ou d'aberrations chromosomiques : trisomie, monosomie, ou remaniements structuraux du chromosome. Il serait peut-être ainsi responsable d'avortements spontanés d'origine génétique.

L'hypothèse de l'action du virus rubéoleux sur les cellules germinales des parents avant la conception n'a pas été confirmée, cependant il existe un faisceau d'arguments en sa faveur.

C — Du point de vue épidémiologique.

Pour apprécier l'importance du risque de l'infection rubéolique il faudrait connaitre le pourcentage de jeunes femmes réceptives au virus.

IL EST POSSIBLE DE LE PRECISER GRACE AUX ENQUETES SEROLOGIQUES.

En France, les enquêtes effectuées en 1966-1967 ont montré que le taux des jeunes femmes possédant des anticorps varie entre 81 et 98 o/o suivant le milieu et l'âge. (23, 29, 38, 53, 94, 118, 120, 126, 130).

Aux Etats Unis, le nombre des sujets réceptifs est plus grand et, à la veille de l'épidémie de 1964, 25 o/o des femmes âgées de 20 à 30 ans étaient dépourvues d'anticorps.

Les risques de contagion d'une femme enceinte non immunisée semblent d'autant plus élevés que la fréquence des rubéoles cliniquement inapparentes rend difficile une protection efficace.

C'est pourquoi la prophylaxie de la rubéole congénitale ne devrait plus se faire chez la femme enceinte, comme c'est malheureusement le

plus souvent le cas, mais beaucoup plus tôt. S'il est certainement souhaitable que soit étudié l'état d'immunité de toutes les jeunes filles, il est préférable de proposer la vaccination systématique des fillettes.

LA RUBEOLE : RAPPEL VIROLOGIQUE

I – LE VIRUS

C'est seulement en 1962 que fut isolé le virus de la rubéole ; jusque là les essais de transmission à l'animal n'avaient donné que des résultats partiels et discutés.

Cette année là, deux équipes de chercheurs américains ont indépendamment l'une et l'autre réussi à cultiver in vitro l'agent de la rubéole.

– D'une part PARKMAN et BUESCHER au Walter Reed Army Institute of Research de Washington, chez les recrues atteintes de rubéoles (90),

– WELLER et NEVA d'autre part au Harward School of Public Health de Boston, à partir de l'urine et du sang de quatre malades atteints de rubéole ont isolé pour la première fois le virus de cette maladie sur culture de tissu (125).

Plus exactement, ils mirent en évidence un agent interférent capable de se multiplier et de se propager en série sur culture cellulaire.
Les premiers utilisaient des cultures de cellules de rein de singe vert africain (Cercopithécus aéthiops). Le virus de la rubéole ne produisait pas d'effet cyto-pathogène sur les cellules mais sa présence pouvait y être décelée indirectement grâce au phénomène d'INTERFERENCE VIRALE. Les cultures de tissus sur lesquelles il se multiplie deviennent après une dizaine de jours résistantes à l'inoculation par un deuxième virus connu possédant normalement un effet cyto-pathogène caractéristique : Entérovirus Echo 11. La spécificité de cette interférence a pu être démontrée par sa neutralisation au moyen de sérum de convalescents de rubéole.

WELLER et NEVA ont pu isoler un virus sur cellules amniotiques humaines de première implantation. Cet agent empêchant par interférence l'infection par le virus Echo 11, neutralisable par le sérum de convalescents de rubéole s'est révélé identique à celui de PARKMAN et BUESCHER.

A L'heure actuelle, l'isolement du virus de la rubéole peut être réalisé sans difficulté particulière par un laboratoire spécialisé en Virologie.

II – LES PROPRIETES DU VIRUS.

Elles ne sont pas encore entièrement connues. Sa taille varie de 40 à 80 mμ. On sait qu'il s'agit d'un virus à acide ribonucléinique, recouvert d'une enveloppe porteuse de spicules de 5 à 6 mμ, perpendiculaires à sa surface, mais on ne sait pas de façon certaine si la symétrie est de type hélicoïdal ou cubique. Dans le premier cas cet agent serait apparenté aux Paramyxovirus, en particulier au virus de la rougeole ; dans le second cas, il serait voisin des Arbovirus avec lesquels il partage certaines propriétés.

C'est un virus fragile, inactivé par l'éther, les solvants des graisses, les détergents et par la chaleur comme le virus grippal.

Le virus de la rubéole possède au moins deux types différents d'antigènes de surface :

– un antigène fixant le complément ;

– un antigène responsable du phénomène de l'hémaglutination, ou "hémaglutinine" , de même type que celui que possèdent les Arbovirus. Cette particularité explique que l'hémaglutinine de la rubéole n'ait été que récemment découverte (1966), plus de 4 ans après l'isolement du virus. Pour la mettre en évidence il faut avoir recours aux techniques spéciales qu'on utilise pour les Arbovirus en modifiant le pH dans certaines conditions et en utilisant des globules rouges d'oiseau.

La présence de ces antigènes a permis la mise au point des réactions sérologiques correspondantes : fixation du complèment, hémaglutination et son inhibition. En outre, la séroneutralisation en culture cellulaire de même que l'inhibition de l'interférence qui avaient été utilisées par les premiers auteurs pour démontrer la spécificité de leur agent, indiquent qu'il n'y a qu'un seul type sérologique, fait intéressant sur le plan de la prophylaxie de la maladie. Actuellement, c'est la réaction d'inhibition de l'hémaglutination qui est la plus utilisée du fait de sa rapidité, de sa précision et de sa fidélité.

III – CULTURE DU VIRUS.

L'isolement et la culture du virus de pratique moins courante que la sérologie sont cependant d'une importance capitale pour l'étude théorique ainsi que pour la préparation des antigènes sérologiques et la mise au point des vaccins.

Plusieurs systèmes cellulaires en culture in vitro peuvent être utilisés pour la multiplication du virus de la rubéole ; on peut les classer en deux catégories :

– D'une part, les systèmes cellulaires où le virus se multiplie sans effet cyto-pathogène : ici se placent les cellules de rein de singe cercopithèque qui ont permis l'un des premiers isolement du virus. Une place doit être réservée à la lignée de cellules animales dites BH K 21 isolée par STOKER et MAC PHERSON à partir de cellules de rein de hamster nouveau-né (116).

– D'autre part les systèmes cellulaires où le virus donne un effet cyto-pathogène qui témoigne de sa présence dans la culture cellulaire. On peut les diviser en deux groupes :

- L'un réunit tous les systèmes où l'effet cyto-pathogène est lent et incomplet : souche RK 13 de rein de lapin (72), cellules ammiotiques humaines, etc...

- L'autre réunit tous les systèmes cellulaires où l'effet cyto-pathogène est complet : lignée dite SIRC isolée au Danemark par VOLKERT à partir de cellules cornéennes de lapin (69), lignée VERO isolée au Japon.

Dans tous les cas où l'effet cyto-pathogène se produit, il se limite à la destruction des cellules, sans que cette lyse soit précédée de l'apparition de lésions spécifiques.

Actuellement les souches BH K 21, SIRC et VERO constituent dans la pratique les éléments majeurs permettant la culture facile du virus rubéoleux.

IV – PHYSIOLOGIE DU VIRUS.

- Le virus rubéoleux appartient sur le plan épidémiologique à la catégorie des virus à transmission respiratoire. Le virus éliminé par le rhinopharynx ne se conserve pas dans le milieu extérieur et il n'existe pas de transmission indirecte.

- Cependant son pouvoir tératogène apparait plus important que chez n'importe quel autre virus, ceci semblant être expliqué par son affinité élective pour certains tissus ou organes : lorsqu'il les atteint au cours de l'organogénèse, leur différenciation en est perturbée.
Aussi le risque de malformation, élevé au début du développement foetal (60 o/o dans le premier mois de la grossesse) décroit régulièrement ensuite pour disparaitre complètement avec la fin du troisième mois de gestation. Mais à côté des malformations compatibles avec la survie, le virus peut causer la mort du foetus in utéro. D'après la statistique très complète publiée en 1965 aux Etats-Unis par SALLOMI dans les cas de rubéole survenant lors des huit premières semaines de la grossesse, le

nombre de fausses couches et de morts-nés est supérieur à celui des enfants malformés (39 o/o contre 25 o/o), 36 o/o des enfants naissent normaux (105).

- Une autre particularité intéressante du virus rubéoleux est la propriété qu'il possède de se multiplier dans les cellules de l'organisme sans les détruire, de telle sorte que l'individu infecté pourra dans certains cas, éliminer le virus en quantité importante et pendant une durée prolongée. Cette propriété permet d'expliquer l'existence de la rubéole congénitale, affection récemment reconnue. Il est actuellement bien établi qu'un enfant, né vivant d'une mère ayant eu la rubéole durant sa grossesse, est souvent porteur de virus qu'il élimine en grande quantité principalement par les urines. La durée de cet état est de l'ordre de plusieurs mois et si 75 o/o de ces enfants restent normaux sur le plan clinique, 25 o/o seront atteints soit de malformations classiques, soit d'autres signes tels que purpura thrombopénique, lésions des os longs, du fois ... (67). Ces rubéoleux congénitaux sont porteurs d'anticorps spécifiques qui ne sont pas tous d'origine maternelle puisque leur taux s'élève après la naissance (102).

LA RUBEOLE : DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Les possibilités de diagnostic en dehors de la plasmocytose sanguine furent d'abord réduites au seul isolement viral dont les techniques sont complexes et longues. De plus l'isolement du virus exige que le prélèvement soit effectué dans les 5 ou 6 jours qui précèdent ou suivent l'éruption.

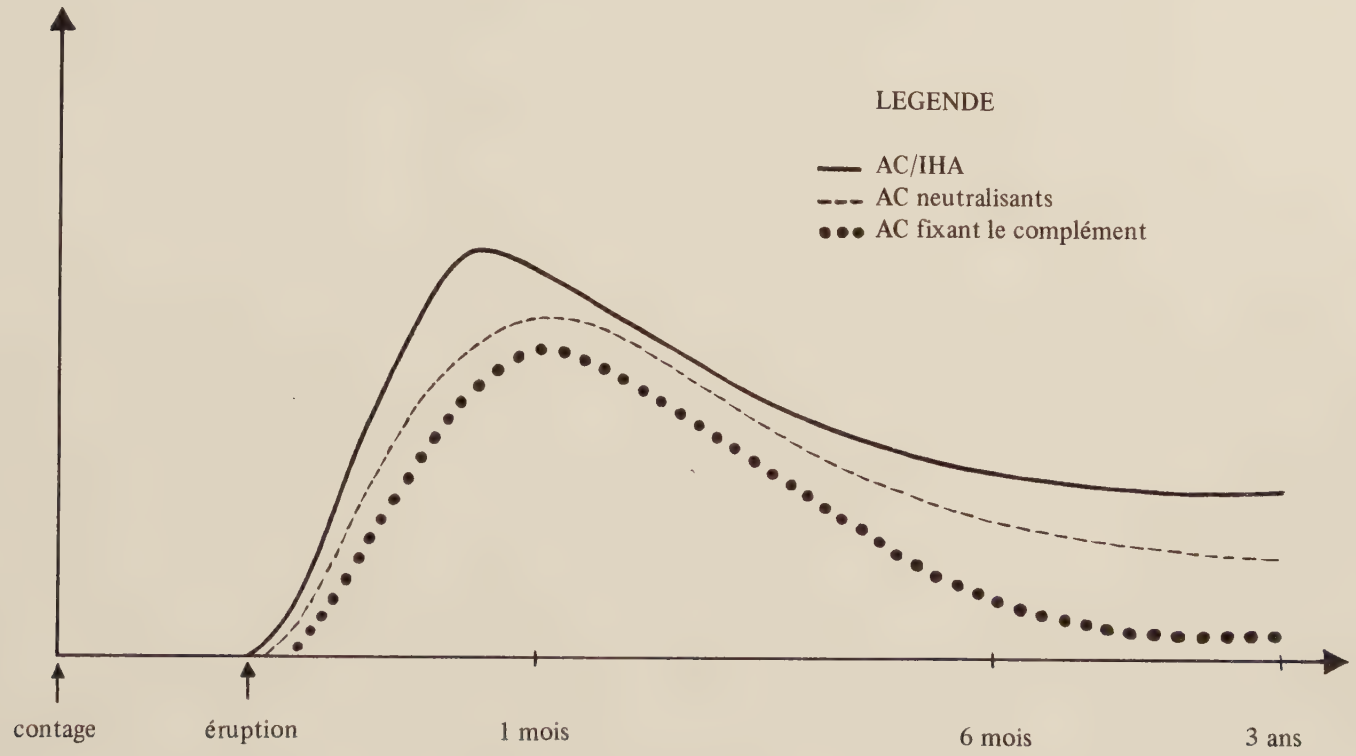
I – La première réaction sérologique mise en œuvre était basée sur LA NEUTRALISATION DU VIRUS EN CULTURES CELLULAIRES.

Cette méthode s'appuie sur les mêmes principes que les techniques d'isolement et présente les mêmes désavantages : elle exige un trop long délai de réponse, 15 jours au minimum, et de nombreuses manipulations qui en limitent l'emploi. Les anticorps neutralisants sont de titre en général peu élevé ; ils apparaissent le jour de l'éruption ou deux jours après, soit 16 jours après le contage. Leur taux augmente rapidement, devient maximum au bout d'un mois environ, décroit lentement et persiste faible toute la vie. Tout sujet ayant un titre d'anticorps neutralisants supérieur ou égal à 1/4 ne peut contracter le rubéole. Pour établir le diagnostic de rubéole, il faut donc observer une ascencion significative du taux des anticorps neutralisants entre deux prélèvements effectués à 15 jours d'intervalle au moins.

II – Nous ne ferons que citer LA REACTION D'IMMUNOFLUORESCENCE décrite par BROWN (20) et LA REACTION DE DEVIATION DU COMPLEMENT. Cette dernière devient positive dès la 5ème jour de la maladie ; le taux maximum des anticorps est obtenu vers le premier mois puis il décroit et devient négligeable au bout de un à trois ans. Cette réaction, très utile pour poser un diagnostic d'infection récente, est sans intérêt pour l'étude de l'état d'immunité.

III – Mais la réaction la plus employée du fait de sa sensibilité, de sa fidélité, de sa rapidité est la REACTION D'INHIBITION DE L'HEMAGLUTINATION. Nous en décrirons en détail la technique puisque par sa simplicité elle a permis une vaste étude épidémiologique et le contrôle de l'efficacité de la vaccination contre la rubéole.

Mise au point à la suite de la découverte du pouvoir hémaglutinant du virus de la rubéole par STEWART, PARKMAN, MEYER et leurs collabo-


LEGENDE
AC/IHA
AC neutralisants
AC fixant le complément
contage
éruption
1 mois
6 mois
3 ans

rateurs (114) dans le laboratoire du National Institute of Health de Bethesda en automne 1966, cette réaction est une adaptation au virus de la rubéole de techniques déjà connues et employées pour les Myxovirus (Hirst), pour les Arbovirus (Clarke et Casals).

Elle nécessite :

a) – LA PREPARATION DE L'ANTIGENE HEMAGLUTINANT.

Toutes les souches de virus de rubéole semblent convenir (unique sérotype) ; celle utilisée à Toulouse est la souche transmise par A. BOUE (13). isolée par S.A. PLOTKIN sur cellules diploïdes humaines à partir des tissus d'un embryon atteint de rubéole congénitale (96) ; après plusieurs passages elle a été adaptée aux cellules BHK 21.

Le virus est cultivé sur des systèmes cellulaires convenables : le système cellulaire que nous utilisons est la lignée de cellules de rein de hamster nouveau-né développée par STOKER et MAC PHERSON sous le nom de BHK 21. Le milieu de culture de la lignée cellulaire est :
– soit le milieu de STOKER.
– soit le milieu de EAGLE.

Le pouvoir hémaglutinant de l'antigène est mis en évidence en présence de suspension d'hématies. Il s'agit toujours d'hématies d'oiseau. Les hématies utilisées à Toulouse sont des hématies d'oie adulte, ponctionnées à la veine jugulaire. Le sang est recueilli sur A.C.D. (Citrate de Sodium-acide citrique - dextrose) puis lavé stérilement avec une solution de D.G.V (dextrose - gelatine-veronal). On utilisera un antigène titrant quatre unités hémaglutinantes. On peut également utiliser des hématies de poussin nouveau-né de moins de 24 heures ou des hématies de pigeons adultes.

b) – LA PREPARATION DES SERUMS A TESTER

Les sérums sont préalablement traités de façon à éliminer les inhibiteurs de l'hémaglutination et les hémaglutinines spontanées aspécifiques qu'ils contiennent, par une suspension de Kaolin à 25 o/o ; après centrifugation, on ajoute une suspension de globules rouges à 50 o/o, puis on centrifuge à nouveau ; le surnageant représente le sérum traité. Il est utile de vérifier l'efficacité de ce contrôle en utilisant un antigène témoin (SINDBIS par exemple).

c) – On réalise alors des dilutions en série des sérums ainsi préparés. Ces dilutions sont mises en présence de l'antigène hémaglutinant à dose fixe et de la suspension à 0,25 o/o de globules rouges. Il existe deux méthodes suivant le volume de réactif utilisé :

– la macrométhode qui utilise un volume de 0,2 ml de sérum.
– la microméthode qui utilise un volume de 0,05 ml ou 0,025 ml.
Nous utilisons à Toulouse la microméthode à 0,05 ml.

Lorsque le taux d'anticorps inhibant l'hémaglutination (I.H.A.) présent dans la dilution du sérum est suffisamment élevé pour inhiber la préparation d'antigène, on constate une absence d'hémaglutination des hématies ; inversement, quand le taux d'anticorps inhibant l'hémaglutination est insuffisant, l'antigène présent entraine l'hémaglutination des hématies.

On parlera de réactions :

– Franchement positive (+ +) pour une inhibition totale.
– Positive (+) pour une inhibition franche entourée d'un halo d'hémaglutination faible.
– à la limite de la positivité (±) pour une ébauche d'hémaglutination.

Dans la pratique de la réaction, la dilution initiale des sérums est au 1/10e. Les titres d'anticorps inférieurs au 1/10 sont considérés comme négatifs. Ceci amène vraisemblablement à considérer comme négatifs quelques très rares sujets qui possèdent une immunité très ancienne, mais une erreur dans l'autre sens serait infiniment plus lourde de conséquences et amènerait à considérer comme positifs des sujets ne possédant aucune défense immunitaire. Comme dans tous les titrages sérologiques la précision est à une dilution près. Nous ne considèrerons comme techniquement certaines que des différences égales ou supérieures à deux dilutions, entre les deux sérums "tardif" et "précoce" titrés simultanément en présence du même antigène.

Cette épreuve sérologique va déceler la présence éventuelle d'anticorps I.H.A. et en préciser le titre. Leur apparition se situe dans les 48 heures qui suivent l'éruption, leur ascension est rapide pour atteindre un taux déjà élevé dès le début de la deuxième semaine. Après un maximum vers le 15ème jour, leur décroissance ultérieure est mal définie mais parait assez lente.

Cette méthode est rapide, spécifique et fidèle. Mais les difficultés techniques ne sont pas pour autant exclues. Nous envisagerons ce problème plus loin, mais nous pouvons signaler ici qu'il existe des variations en fonction de la définition même des unités d'antigène utilisées, suivant les laboratoires.

La réaction d'inhibition de l'hémaglutination a deux intérêts majeurs :
– un intérêt diagnostique.
– un intérêt épidémiologique (15).

1 — Intérêt diagnostique :

a) — DIAGNOSTIC DE LA RUBEOLE CHEZ L'ENFANT ;

Il est nécessaire d'effectuer deux prélèvements :
— un premier prélèvement fait le jour de l'éruption ou dans les deux jours qui suivent : sérum " précoce ".
— un deuxième effectué deux à trois semaines après l'éruption : sérum " tardif ".

Le diagnostic de rubéole sera porté sur l'élévation significative du taux des anticorps entre le premier prélèvement et le second.

b) —APPLIQUATION DE LA REACTION AU DIAGNOSTIC DE LA RUBEOLE CHEZ LA FEMME ENCEINTE.

Affirmer ou infirmer un diagnostic de rubéole chez une jeune femme en début de gestation est un acte médical lourd de consquences. Il s'agit généralement d'une jeune mère de famille, enceinte et dont l'un des enfants développe une eruption qui évoque le diagnostic de rubéole. Pour bien comprendre et interpréter les résultats du séro-diagnostic, il convient de rappeler le cycle de l'agent viral dans l'organisme et la date d'apparition des anticorps par rapport au contage et à l'éruption.

La période d'incubation est approximativement de 15 jours ; le virus de la rubéole est présent dans la gorge des malades six jours avant l'éruption. Donc six jours avant l'apparition des premiers symptomes, l'enfant est contagieux pour son entourage et plus particulièrement pour sa mère. Les anticorps n'apparaissent jamais au cours de la phase d'incubation de la maladie. Dans la grande majorité des cas, ils sont présents le jour même de l'éruption ou dans les 48 heures qui la suivent. On dispose entre le moment où la femme est supposée avoir été en contact avec un enfant rubéoleux et celui où se développe éventuellement des anticorps spécifiques d'un délai moyen de 8 à 10 jours. C'est donc le plus tôt possible après le risque d'exposition à la contagion qu'il faut effectuer le premier prélèvement de sang à la mère.

— Si la réaction d'inhibition de l'hémaglutination est positive : la femme était immunisée au moment de la contagion et un deuxième prélèvement est sans objet.

Si la femme ne possède pas d'anticorps, un deuxième prélèvement s'impose.

- Si le séro-diagnostic tardif est négatif, il n'y a pas eu d'infection,

soit par absence de contage vrai, soit du fait d'un diagnostic erroné de la fièvre éruptive de l'enfant. Il faut cependant rappeler la prudence car la femme n'est pas à l'abri de nouveaux contages puisqu'elle ne possède aucune défense immunitaire.

- Si le séro-diagnostic tardif est positif, ce virage sérologique apporte malheureusement la preuve indubitable d'une infection par le virus de la rubéole malgré l'absence chez cette malade de toute manifestation clinique. Les réactions sérologiques ont prouvé la fréquence des formes inapparentes de rubéole qui sont aussi redoutables pour l'embryon que les formes apparentes.

c) – DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE DE LA RUBEOLE CONGENITALE :

Il doit être conduit différemment suivant que l'on en recherche la preuve classique tardive (IgG) ou la preuve précoce (IgM).

– La présence des IgG produites par le nourrisson après la disparition des IgG maternelles transmises, est la recherche tardive habituelle.

– La présence des IgM dès la naissance apporte la preuve indubitable de l'infection du foetus lui-même par le virus rubéolique.

d) – CONTROLE SYSTEMATIQUE.

En dehors de toute rubéole possible et en cas de non grossesse un seul sérum suffit.

si la réaction est inférieure à 1/10ème on peut conclure à l'absence d'immunité et donc à la réceptivité du sujet vis-à-vis du virus de la rubéole.

– si elle est supérieure à 1/10ème le sujet sera considéré comme protégé.

2 – Intérêt épidémiologique :

La simplicité de la réaction a permis de réaliser de vastes enquêtes sur l'état d'immunité de la population.

– TONNEL et ses collaborateurs ont effectué en 1967 une enquête épidémiologique dans la région du nord de la France. Suivant l'âge les résultats obtenus sont les suivants :

- De 0 à 6 mois, 34,5 o/o des réactions sont positives ;

- Entre 6 mois et un an, en raison de la disparition progressive des anticorps d'origine maternelle le taux tombe à 23 o/o ;

- Puis le pourcentage des sérums porteurs d'anticorps augmente lentement dans les différentes tranches d'âge pour atteindre 80 o/o vers 15 ans ;

- Enfin au-delà de 20 ans et de façon très homogène jusqu'à 60 ans, les auteurs retrouvent un pourcentage de réactions positives qui s'élève à 94,2 o/o.

La fréquence des adultes susceptibles de contracter la rubéole est donc relativement faible et inférieure à 6 o/o. (121)

– Un enquête semblable faite à Toulouse en 1967 montre :

- 12 o/o de réactions négatives entre 15 et 20 ans.
- 9 o/o entre 20 et 25 ans.
- 5 o/o après 35 ans. (38)

Ces résultats sont analogues à ceux qui figurent dans d'autres statistiques concernant des jeunes femmes susceptibles de contracter la rubéole.

– BOUE dans une importante étude similaire entreprise dans la région parisienne retrouve 93 o/o de sérums positifs (17).

– JAMI 89 o/o (53).

– TAMALET à Marseille 89 o/o (118).

– CANIVET et ses collaborateurs 82 o/o (23).

Ces résultats donnent mieux la mesure du problème que pose la rubéole dans notre pays. Il n'en demeure pas moins vrai que l'inquiétude persiste pour chaque femme enceinte si elle n'a pas connaissance de son immunité. Il apparait donc souhaitable d'envisager un dépistage systématique de l'immunité qui permettra de rassurer définitivement plus 90 o/o des jeunes femmes.

Enfin, il faut insister sur le fait que la prophylaxie par les gammaglobulines ne perturbe en rien la sérologie de la rubéole, du moins en ce qui concerne la réaction d'inhibition de l'hémaglutination.

LA RUBEOLE : PROPHYLAXIE

AVANT LA VACCINATION

L'isolement des contagieux et des femmes enceintes à distance des sources de contamination reste impératif. Mais ces mesures sont souvent illusoires ou trop tardives lors des épidémies familiales et rendues difficiles par la fréquence des formes inapparentes de la maladie.

La prophylaxie en dehors du danger de contamination d'une femme enceinte présente moins d'intérêt. La rubéole est une maladie bénigne ; sa déclaration n'est pas obligatoire ; l'éviction scolaire est de 8 jours ; la séro-prophylaxie chez l'enfant ne s'impose pas. En fait, l'on connait les risques scolaires de dissémination et MARC demande l'éviction des frères et sœurs contagieux pendant la seconde partie de l'incubation. (76). En attendant la commercialisation du vaccin il est toujours conseillé de favoriser l'apparition de la rubéole chez les fillettes pour leur conférer une immunité définitive.

Les mesures de prophylaxie s'adressent d'abord à la prévention des malformations foetales, donc à la femme enceinte de moins de trois mois qui a été exposée au risque rubéoleux. Le diagnostic de grossesse assuré et compte-tenu de l'extrême gravité des embryopathies rubéoliques si la femme a été exposée, on doit appliquer sans attendre la gamma-glubulino-prophylaxie. Certes, il serait logique de tenir compte des antécédents de l'intéressée et de ne pas traiter des femmes qui ont autrefois présenté la rubéole. Mais dans la plupart des cas, l'interrogatoire n'apporte pas la certitude. Dans le doute, il faut traiter rapidement. L'avortement considéré comme non thérapeutique, du moins pour la mère, est interdit en France.

Depuis 1949, les gamma-globulines humaines ont été utilisées dans la prévention de la rubéole d'enfants, d'adultes, et en particulier, de femmes enceintes, afin de tenter dans ce dernier cas, de protéger le foetus contre d'éventuelles malformations . La méconnaissance de leur mode d'action explique bien des contradictions émises à propos de leur efficacité d'autant plus que les statistiques antérieures portaient sur une population non explorée sérologiquement. Un enquête faite en Grande Bretagne sur 30 000 femmes enceintes ayant reçu des gamma-globulines, montre une diminution des rubéoles cliniques avec chute significative du nombre des

avortements et des malformations congénitales (74).

Les gamma-globulines actives avant la contamination expérimentale se montrent inéfficaces après. Ceci n'empêche pas que l'on puisse prévenir au moins la maladie apparente par l'injection précoce : ainsi BRODY et ses collaborateurs rapportent l'action des gamma-globulines au cours d'une épidémie en Alaska (18). Utilisées à la dose de 0,55 ml/Kg chez de jeunes garçons d'âge scolaire, il y eut une diminution de 50 o/o du nombre des rubéoles cliniques.

Dans le cas de la rubéole, la contamination est généralement effective depuis une semaine quand l'éruption du malade contaminateur révèle le danger et incite à utiliser une séro-protection assez illusoire pour la mère exposée.

Cependant au mieux la séro-prophylaxie permet d'obtenir une atténuation lorsqu'elle est mise en oeuvre dans la seconde période de l'incubation.

-Ainsi s'expliquent les remarques de KRUGMAM (56) et GREEN (43), concernant le pourcentage plus élevé de rubéoles subcliniques chez les mères traitées. Ils constatent que les gamma-globulines tout en ne supprimant pas la virémie en diminuent cependant la durée.

-COOPER et ses collaborateurs n'ont pas obtenu la prévention de l'infection foetale à l'aide de gamma-globulines injectées à des femmes enceintes 6 à 7 jours avant l'éruption (25), par contre, SCHIFF a obtenu un effet favorable sur l'incidence des rubéoles congénitales (108).

- BROWWN en 1968, considère que les gamma-globulines ne diminuent pas l'incidence des infections confirmées sérologiquement mais qu'elles protègent le foetus en réduisant l'importance des virus circulants. (19).

Devant ces résultats discordants et contradictoires, il apparait qu'un très grand nombre de facteurs doit intervenir dans l'action des gamma-globulines :

– l'intensité et le type du contage.

– la période où l'on agit par rapport au contage : un rubéoleux étant contagieux avant l'éruption, le contage en milieu familial est donc antérieur à son apparition.

– la dose de gamma-globulines à pratiquer, son mode d'administration mais surtout le titre en anticorps anti-rubéoliques du lot de gamma-globulines utilisé (61) (107).

Actuellement les gamma-globulines humaines sont sélectionnées sur leur richesse en anticorps anti-rubéoliques (par la mèthode de l'inhibition

de l'hémaglutination) et les lots présentant un titre élevé : 5 000 et 20 000 sont réservées aux femmes enceintes exposées à un contage de rubéole sous le nom de gamma-globulines " spéciales rubéoles ".

CONDUITE DE LA SERO-PROPHYLAXIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Sachant que le virus de la rubéole est présent dans la gorge de l'enfant contaminateur 6 à 8 jours avant l'éruption et 8 à 15 jours après l'éruption, il est donc nécessaire de connaitre le jour du contage par rapport à l'éruption. D'autre part, la virémie étant très précoce, précédant de 6 jours l'éruption, elle peut donc chez une femme enceinte atteindre le foetus avant même que l'éruption se soit développée, voire avant même que le diagnostic n'ait été porté chez l'enfant contaminateur. La nécessité d'agir avant le 6ème jour qui suit le contage est souvent rendu illusoire surtout si l'on ajoute aux notions précédentes la grande fréquence des formes inapparentes de la maladie (3).

Enfin l'âge de la grossesse au moment du contage de la rubéole est un facteur déterminant de la séro-prophylaxie, les premières semaines représentant évidemment la période de plus grand risque ; c'est dire que la séro-prophylaxie sera pratiquée jusqu'au 4ème mois et en particulier très largement lorsque le contage même douteux et épisodique survient au cours des 7 ou 8 premières semaines de grossesse. De même un simple retard de règles signalé dans un milieu contaminé doit être considéré et traité comme une grossesse possible. D'autre part, l'immunité antérieure de la femme enceinte subissant un contage de rubéole ne pouvant être estimée avant la mise en pratique de réactions sérologiques (car il est impossible de se fier aux antécédents cliniques dans le cas d'une affection de diagnostic aussi difficile), il faut dans le doute considérer le sujet comme non immunisé.

On doit donc pratiquer un prélèvement de sang immédiatement avant la première injection de gamma-globulines et mettre le titrage en route le plus rapidement possible.

Les résultats s'ils sont connus assez tôt permettront de guider la deuxième injection de gamma-globulines ou éventuellement de renforcer le traitement quelques jours après.

– Les gamma-globulines utilisées seront des gamma-globulines à titre élevé en anticorps anti-rubéoliques. Les doses varient de 16 à 20 ml en deux injections intra-musculaires à 48 heures d'intervalle, prévention ren-

forcée par une dose complémentaire de 10 ml une semaine après quand l'absence d'anticorps est totale, la grossesse au tout début, ou le contage répété. En cas de grossesse pathologique (grossesse hypo-hormonale, albuminurie), il est préférable de fractionner la dose de gamma-globulines en trois injections de 5 à 7 ml.
La durée de la protection passive est estimée à trois semaines.

– La surveillance de la femme sera cytologique, clinique et sérologique. L'apparition d'une plasmocytose sanguine ou de tout signe clinique suspect, même atypique, au moment où pourrait survenir la maladie (12 à 15 jours après le contage) doit faire pratiquer immédiatement une injection de 10ml de gamma-globulines et nécessite une surveillance plus importante.

Le contrôle sérologique I.H.A. sera pratiqué 15 jours à 3 semaines après le titrage initial.

– Positif et sans changement il apaisera définitivement toute crainte.
– Constamment négatif, il confirmera le bien fondé de la séro-prophyxie, mais aussi l'absence de rubéole.
– En cas d'augmentation nette du titre des anticorps il traduirait une rubéole " sérologique ". Il faut refaire un contrôle soigneux dans la même série des deux, trois ou quatre échantillons de sérums prélevés, avant d'affirmer l'existence d'une rubéole inapparente.

Des études faites chez des volontaires découlent plusieurs faits :

– L'injection de gamma-globulines à titre élevé (20 000) faite 24 à 48 heures après le contage empêche la virémie du 6ème jour. Après 72 heures l'inhibition est moins certaine, au-delà de 6 jours la virémie a lieu, l'infection foetale est possible.

– Injectées à des volontaires 24 heures après le contage, les gamma-globulines de faible titrage n'empêchent pas la virémie du 6ème jour ; à faibles doses, elles ne font qu'atténuer la maladie, mais ne protègent pas. (Conférence Internationale sur l'Immunisation contre la Rubéole, Bethesda février 1969).

La prophylaxie par les gamma-globulines se heurte à trois obstacles supplémentaires :

– 50 o/o des rubéoles acquises sont inapparentes cliniquement.
– Certains sujets sont contagieux longtemps après l'éruption.
– Un dernier fait peu médical certes : le prix de revient très élevé des gamma-globulines.

Ainsi, la vaccination représente-t-elle l'arme la plus efficace contre la rubéole.

LA VACCINATION CONTRE LA RUBÉOLE

LES DIFFERENTS VACCINS

La vaccination est devenue une réalité dès que la culture du virus de la rubéole fut réalisable. Mais après l'isolement du virus en 1962 simultanément par deux équipes de chercheurs américains, il fallut cependant attendre quatre années pour pouvoir entreprendre les premiers essais de vaccins atténués sur l'animal puis chez l'homme.

Comme en Bactériologie l'on distingue les vaccins tués et les vaccins vivants, en Virologie on distingue deux types différents de vaccins :

– les vaccins inactivés où le virus est incapable de se reproduire. On les administre généralement par voie parentérale et ils nécessitent plusieurs injections.

– les vaccins atténués où le virus est actif et se multiplie dans les cellules de l'organisme. Il y détermine une maladie bénigne, généralement inapparente mais immunisante de façon moindre cependant que ne le fait la maladie naturelle.

En matière de rubéole le faible pouvoir pathogène du virus lui-même, expliquant la grande bénignité de la maladie naturelle, ne fait pas envisager avec faveur l'utilisation d'un vaccin tué en raison de la difficulté d'obtenir un antigène vaccinant suffisamment concentré et stable.

TOUS LES VACCINS CONTRE LA RUBEOLE SONT DONC A BASE DE VIRUS VIVANTS ATTÉNUÉS ; l'atténuation est obtenue par passages successifs en cultures cellulaires. Elle doit être suffisante pour faire disparaitre le caractère contagieux du vaccin, mais en même temps pas trop poussée sous peine de voir disparaitre le pouvoir immunisant du virus vaccinal (45). Ainsi doit-on se poser pour chaque vaccin :

– la question du pouvoir de diffusion, en effet, le principal danger est la contamination occulte par les vaccinés d'une femme enceinte de l'entourage.

– celle de l'inocuité et de l'efficacité, c'est-à-dire pour cette dernière la date d'apparition, le taux et la durée de l'immunité acquise.

– celles entin à ne pas négliger : le coût du vaccin et la facilité d'administration.

TROIS SOUCHES VACCINALES PRINCIPALES SONT A L'ÉTUDE DEPUIS 1966-1967 :

1 – PARKMAN et MEYER ont les premiers obtenu l'atténuation d'une souche virale par 77 passages sur cellules de rein de singe africain (Cercopithecus aethiops). Cette souche vaccinale est actuellement désignée sous le nom de HPV 77 (High passsage virus 77). (91).

Il existe deux dérivés proches :

– HPV 77 + DE5 mis au point par BUYNAK, HILLEMAN, WEIBEL et STOKES ; cette souche subit 19 passages sur cellules de singe cercopithéque, un passage sur oeuf embryonné et 20 passages sur cellules embryonnaires de canard. (22).

– HPV 77 + DK10 où la souche virale est atténuée sur cellules rénales de singe cercopithèque et sur cellules rénales de chien.

2 – Le second vaccin est constitué par une souche atténuée par 23 passages sur cellules diploïdes humaines : C'EST LA SOUCHE RA27/3 DE S. PLOTKIN. (97).

3 – Alors que les deux vaccins précédents sont de découverte américaine, le troisième vaccin est de découverte européenne. Il a été mis au point en Belgique, au centre de recherche du laboratoire R.I.T.

PEETERMANS et HUYGELEN ont adapté aux cellules de rein de lapin la souche isolée à Louvain (Belgique) par PRINZIE. Cette souche est dénommée CENDEHILL. La souche Cendehill, isolée sur cellules de rein de cercopithèque, à partir de l'urine d'un rubéoleux, a été passée trois fois sur ce système cellulaire avant d'être soumise à une série de passages sur cellules primaires de rein de lapin, effectués à la température de 34°C. En vue d'étudier le degré d'atténuation du virus, des essais cliniques ont été tentés avec le virus au 21e passage sur cellules rénales de lapin. Ces essais ont montré que le virus avait déjà perdu son pouvoir de diffusion et qu'il conférait une immunité convenable. Cependant son administration donnait encore des réactions cliniques, qui, quoique légères, ont été jugées excessives. Les auteurs ont alors poursuivi les passages sur cellules de rein de lapin et ont essayé les 51e et 61e passages. Ces essais ayant donné les résultats escomptés, tant au point de vue efficacité qu'absence de réactivité, c'est le 51e passage qui a été choisi pour poursuivre l'expérimentation clinique (92).

C'est ce vaccin que nous avons utilisé sous le nom de ERVEVAX – SOUCHE CENDEHILL.

L'EMPLOI DE CES VACCINS A L'ETRANGER ET EN FRANCE

I – LA SOUCHE HPV 77

De nombreuses études théoriques et cliniques ont permis d'apprécier les possibilités de son utilisation comme vaccin.

1 – Les premiers essais cliniques effectués chez l'homme par les auteurs eux-mêmes ont permis de conclure :

- à l'inocuité du vaccin.
- à sa non dissémination ; on n'a constaté aucun cas de contamination chez les enfants témoins en contact permanent avec les vaccinés. On n'a pu isoler le virus à partir du sang des sujet vaccinés bien que le virus ait été isolé dans un bon nombre de cas dans leur rhino-pharynx.
- à l'efficacité de la vaccination, prouvée par l'apparition chez tous les sujets d'anticorps inhibant l'hémaglutination et d'anticorps neutralisants au cours de la troisième semaine qui a suivi la vaccination. (117).

Les vaccinés ont pu être suivis pendant un an et l'on n'a observé aucune baisse de leur immunité.

Ce vaccin a été largement étudié aux Etats Unis et les résultats se sont tous avérés encourageants.

2 – DETELS, KENNETH, KIM, GUTMAN et GRAYSTON rapportent une expérience intéressante vécue dans un orphelinat de l'île de Taïwan : des enfants de race jaune de 2 à 6 ans furent vaccinés par la souche HPV à partir de décembre 1967. En janvier 1968, 14 enfants reçurent une injection de vaccin alors qu'en février de la même année, les premiers cas de rubéole épidémique furent signalés ; 20 enfants sur 55 non vaccinés présentèrent une rubéole clinique due au virus sauvage, alors qu'un seul enfant des 14 vaccinés fut atteint par la maladie. Ceci tend encore à prouver l'efficacité du vaccin un mois à peine, après son administration (31).

3 – EN FRANCE :

– Un essai clinique portant sur 40 enfants (20 vaccinés et 20 contacts) fut réalisé par BOUE et Madame CELERS avec de bons résultats tant sur le plan de l'efficacité que celui de la non contagiosité des vaccinés (14).

– BOUE, PAPIERNIK, BERKHAUER et LEVY ont également vacciné des jeunes femmes à la maternité de Port Royal. 92 % des femmes enceintes étaient immunisées ; 27 jeunes femmes séro-négatives furent vaccinées dans le post-partum ; 26 d'entre-elles présentèrent une réponse sérologique après la vaccination. On nota un phénomène arthralgique du genou chez une seule d'entre elle ; un prélèvement de sang a pu être effectué chez 14 des 27 enfants ; les 13 enfants nés de mères devenues séropositives après la vaccination restèrent séro-négatifs deux à trois mois après leur naissance (17).

Premier vaccin découvert, le vaccin de MEYER et PARKMAN présente cependant deux inconvénients :

– d'une part atténué par 77 passages sur cellules rénales de singe et cultivé sur ces mêmes cellules, il ne met pas à l'abri des virus latents dont le plus connu est le SV40 et le plus récent le virus de la maladie de MARBURG ; cette maladie mystérieuse décrite par MARTINI et ses collaborateurs atteignit 23 travailleurs de laboratoire et en tua 5.(77).

– d'autre part selon les rapporteurs au Symposium International de Londres sur la Rubéole, le vaccin HPV 77 est responsable d'un certain nombre de réactions arthralgiques voire même d'arthrites (117).

II – LA SOUCHE PLOTKIN

Elle a donné lieu à un nombre plus limité d'essais cliniques. Les résultats rapportés au Symposium International de Londres semblent encourageants mais diffèrent cependant selon la voie d'administration du vaccin. Ce vaccin peut en effet être employé de diverses façons :

– administration sous-cutanée.
– administration intra-nasale.
– administration buccale.

1 – PLOTKIN, KATZ, FARGUHAR et INGALLS rapportent les résultats d'un essai de vaccination effectué chez des enfants, des adolescents et des adultes. La séro-conversion s'observe chez 98 % des sujets vaccinés par voie sous-cutanée et chez 93 % des sujets vaccinés par voie intra-nasale avec

des taux moyens d'anticorps compris entre 1/80^{e} et 1/160^{e}. Les auteurs n'ont noté aucune manifestation arthralgique chez les adultes. Aucune contamination des sujets contacts ne fut signalée. (97).

2 – BUSER, NICOLAS et PLOTKIN rapportent les résultats obtenus aprés la vaccination de 139 enfants et adultes par la souche Plotkin. 100 % des sujets vaccinés par voie sous-cutanée développèrent des anticorps inhibant l'hémaglutination contre 92 % des sujets vaccinés par voie intra-nasale. Les auteurs notent quelques adénopathies cervicales per vaccinales. Un an après, le taux des anticorps se maintient à des chiffres semblables à ceux trouvés après la vaccination. Il n'y eut là encore aucune contamination des sujets contacts. (117).

Des études cliniques semblables furent rapportées par les auteurs japonais.

3 – En France, l'étude de MONNET, NICOLAS et LANG se rapporte à un essai de vaccination contre la rubéole au moyen de la souche RA27/3 de Plotkin, d'une part d'enfants de 2 à 14 ans, d'autre part d'adolescents et de jeunes adultes. (83). Chez les enfants non vaccinés, la majorité est immune au delà de 6 ans ; une faible majorité n'est pas protégée en deça de 6 ans. Pour la population féminine non vaccinée étudiée, le taux des sujets non immuns est de 5 %.

Le succès de la vaccination fut quasi constant à condition cependant que la voie d'administration soit sous-cutanée ou par instillation nasale. La séro-conversion fut obtenue chez 41 des 41 enfants inoculés par voie nasale, chez 94 des 95 enfants inoculés par voie sous-cutanée, chez 17 des 17 adolescents et jeunes femmes adultes inoculés par voie nasale.

Sur 7 enfants non immuns, vaccinés par voie orale, un seul répondit positivement ; la voie orale s'avère donc infructueuse.

Chez 51 enfants non immuns, non vaccinés, laissés en contact, aucune séro-conversion ne fut observée.

Les réactions cliniques observées furent quasi nulles chez les enfants, nettement plus importantes chez les adolescentes et les jeunes adultes. Mais les 11 rubéoles vaccinales observées chez les 28 jeunes femmes ne comportèrent jamais d'arthrites.

Si les résultats semblent encourageants, utilisable par voie nasale, ce vaccin pose des problèmes de non prise par interférence virale ou par non implantation dans l'organisme. La voie nasale présente cependant un attrait pour les pédiatres.

III – LA SOUCHE CENDEHILL

a donné lieu à de vastes enquêtes cliniques : 3000 sujets ont été actuellement vaccinés dont plus de 2000 séro-négatifs.

1 – PRINZIE, HUYGELEN et leurs collaborateurs rapportent lors du Symposium International de Londres un important travail comportant trois étapes .

A – 511 vaccinés dont 495 enfants et 5 adultes, 491 contacts. Les auteurs notèrent 97,6 % de séro-conversion 6 à 8 semaines après la vaccination avec un taux moyen d'anticorps inhibant l'hémaglutination de 1/128. Ils ne notèrent aucune séro-conversion chez les sujets contacts.

Les enfants vaccinés ne présentèrent aucune manifestation clinique ; sur les 16 adultes vaccinés, 3 présentèrent un fébricule passager.

22 mois après la vaccination, les auteurs ne notent aucune baisse de l'immunité.

B – 987 sujets séro-négatifs entre 12 et 40 ans furent vaccinés. Une séro-conversion fut observée dans 98,8 % des cas.
560 sujets immuns furent également vaccinés : l'effet de rappel fut obtenu dans 22 % des cas.

L'inocuité du vaccin fut totale chez les enfants, un peu moindre chez les adultes.

C – 10 femmes enceintes donc trois séro-négatives furent vaccinées entre la 4^{e} et la 10^{e} semaine de grossesse ; l'avortement thérapeutique fut pratiqué 20 jours apres la vaccination ; la recherche du virus vaccinal dans les tissus foetaux s'est révélée dans tous les cas négative ; il semble donc que la souche atténuée Cendehill ne traverse pas le placenta ou qu'elle ait perdu sa virulence pour le foetus. (99).

2 – Les mêmes conclusions concernant l'inocuité, l'efficacité et la non dissémination du vaccin furent rapportées par MARTIN du PAN et ses collaborateurs. (79).

3 – Des études similaires furent entreprises en Italie et en Suisse. Dans ce dernier pays le vaccin est actuellement commercialisé. (55).

4 – En France, l'expertise clinique du vaccin Cendehill a été dirigée par

par le Docteur Jean ZOURBAS médecin épidémiologiste des services de la P.M.I. de la région parisienne, en accord avec le Docteur NETTER et avec la collaboration du Docteur ESMIEU. Cette expertise présente deux volets :

- L'essai clinique effectué du 1.10.1968 au 13.12.1969 avec le vaccin Cendehill préraré à Genval (Belgique) par le Laboratoire de Recherche et Industrie Thérapeutiques.
- L'essai clinique effectué du 6.1.1970 au 21.3.1970 avec le lot vaccinal d'expertise souche Cendehill fabriqué à Lyon par l'INSTITUT MERIEUX, après autorisation d'emploi expérimental en France du vaccin contre la rubéole, sous le nom de ERVEVAX, le 19 décembre 1969.

A — L'essai clinique du lot 53-1 du vaccin atténué contre la rubéole souche Cendehill préparé à Genval (Belgique) a concerné :

- 107 nourrissons
- 35 enfants
- 427 adultes

soit au total 569 personnes.

A) ETUDE DE L'INOCUITE :

1 — ELLE A DÉBUTÉ PAR UNE VÉRIFICATION DE LA NON DISSÉMINATION DU VIRUS dans l'entourage des vaccinés (66). C'est en effet un problème essentiel permettant de garantir l'inocuité de la vaccination pour la femme enceinte en contact avec les vaccinés. Cette étude a été effectuée dans quatre pouponnières de la région parisienne ; les 100 nourrissons préalablement séro-négatifs et vaccinés, n'ont pas contaminé, après 4 à 6 semaines de contact intime, les 93 sujets contacts qui sont restés séro-négatifs.

2 — ELLE S'EST POURSUIVIE PAR UNE ÉTUDE DE L'INOCUITÉ DU VACCIN CENDEHILL :

. chez les mêmes nourrissons.
. chez des filles en période pré et péri-pubertaire (131).
. chez des jeunes filles et des jeunes femmes à Paris et à Rennes. Celles-ci appartenaient à 3 groupes différents :

. un groupe sélectionné par dépistage préalable des anticorps parmi le personnel des pouponnières et des hopitaux (130). Furent vaccinées, d'une part les séro-négatives, d'autre part les jeunes femmes possédant des titres faibles d'anticorps avant la vaccination.

. un groupe de jeunes femmes se trouvant déjà sous inhibiteurs

de l'ovulation, la contraception par voie orale étant, comme nous le verrons plus loin, une des conditions nécessaire à la vaccination après la puberté. (132).

de jeunes accouchées se trouvant dans le post-partum immédiat. Le post-partum a en effet le double avantage de supprimer la contraception pré-vaccinale et d'autre part de rendre le risque de grossesse infiniment moindre. Néanmoins, ce risque de grossesse existe et si l'ovulation est exceptionnelle avant le retour de couches elle est toute fois possible. MAC KEAN signale quatre grossesses dans le post-partum parmi 87 jeunes femmes allaitant. La contraception s'avère donc nécessaire durant cette période de façon continue pendant 60 jours à partir du 10^{e} jour qui suit l'accouchement. (132) et (133).

Chez les nourissons et chez les enfants, aucune réaction ne fut notée après la vaccination.

Aucune réaction ne fut observée chez les 358 femmes possédant des anticorps avant la vaccination.

Chez les 69 jeunes femmes ne possédant pas d'anticorps avant la vaccination les auteurs ont observés :

– trois manifestations fébriles discrètes avec adénopathies cervicales au 15^{e} jour après la vaccination, durant 2 à 5 jours soit 4,3 %.

– une manifestation arthralgique siègeant au poignet, au coude et aux épaules, de caractère fugace, à partir du 8^{e} jour après la vaccination et pendant 15 jours, soit 1,4 %.

B) ETUDE DE L'EFFICACITÉ

Elle a été envisagée chez les sujets séro-négatifs avant la vaccination et chez ceux possédant déjà des anticorps avant celle-ci :

1 – CHEZ LES SUJETS SÉRO-NÉGATIFS :

Le taux de séro-conversion en anticorps inhibant l'hémaglutination a été de :

– 94 % chez les 100 nourrissons et enfants des deux sexes agés de 2 mois à 7 ans. Parmi les sujets, restés séro-négatifs après vaccination, trois d'entre-eux avaient moins de 6 mois. Ceci confirme la relative immaturité immunologique du jeune nourrisson.

– 100 % chez les jeunes filles de 11 à 17 ans.

– 100 % chez les jeunes femmes de 16 à 30 ans.

Les titres des anticorps persistèrent en plateau pendant la période d'ob-

servation de 9 mois.

2 – L'ETUDE DE L'EFFET DE RAPPEL chez les jeunes filles et les jeunes femmes possédant des anticorps avant la vaccination, a mis en évidence une élévation égale ou supérieure à deux tubes, quatre semaines après la vaccination dans :

- 1 cas sur 2 quand le titre pré-vaccinal est inférieur ou égal à $1/64^{e}$.
- 1 cas sur 4 lorsque ce titre est de $1/128^{e}$ et de $1/256^{e}$.
- 1 cas sur 6 lorsque le titre pré-vaccinal est supérieur à $1/256^{e}$.

On voit donc que l'effet de rappel est d'autant plus satisfaisant que le titre en anticorps avant la vaccination est plus faible.

B – L'expertise clinique effectuée du 6 janvier 1970 au 21 mars 1970 avec le lot vaccinal d'expertise souche Cendehill fabriqué par L'INSTITUT MERIEUX comprend trois parties :

A) UN ESSAI DE NON DISSÉMINATION DANS DEUX POUPONNIERES DE LA RÉGION PARISIENNE : 32 vaccinés et autant de sujets contacts (témoins de non dissémination virale). La recherche des anticorps inhibant l'hémaglutination après 5 semaines de contact avec les vaccinés a été négative chez 32 sujets contacts.

Les 32 vaccinés étaient tous séro-négatifs ; le taux de séro-conversion après vaccination fut de 84,2 %. Les enfants, n'ayant pas acquis d'anticorps après vaccination, étaient des nourrissons de moins de un an dont certains en mauvais état général.

Il est donc possible d'affirmer que l'étude de non dissémination virale effectuée avec le vaccin de l'INSTITUT MERIEUX est aussi concluante que l'étude réalisée par les mêmes auteurs avec le vaccin fabriqué par le laboratoire R.I.T. à Genval.

B) UNE ÉTUDE CLINIQUE ET IMMUNOLOGIQUE DE LA VACCINATION D'ENFANTS EN PÉRIODE PRÉ-PUBERTAIRE (Centres de Hendaye et de Fleurines) : 180 vaccinés. Les résultats de cette enquête trop récente ne nous sont pas encore parvenus.

C) UNE ÉTUDE CLINIQUE ET IMMUNOLOGIQUE DE LA VACCINATION EN PÉRIODE POST-PUBERTAIRE (Centres de Paris, de Rennes et de Toulouse) : au total 252 vaccinées.

En ce qui concerne notre ville cette vaccination a été entreprise en dehors du post-partum sous la direction de Madame le Professeur L. ENJALBERT.

Le choix de la vaccination par la souche Cendehill n'est pas le fait du

hasard. Atténué par 51 passages sur cellules rénales de lapin domestique, ce vaccin parait être actuellement l'un des meilleurs contre la rubéole (92)

Son excellente atténuation réduit les réactions cliniques et principalement arthralgiques observées avec le vaccin HPV 77. Par ailleurs, les virus latents du lapin sauvage, virus vacuolisants, et jusqu'à présent dépourvus de pouvoir oncogène, n'ont jamais été à notre connaissance, mis en évidence chez le lapin domestique, alors qu'ils paraissent si fréquents chez le singe. Les cellules rénales de lapin constituent jusqu'à ce jour un milieu d'atténuation vaccinale considéré comme propre. (52).

Avant d'exposer les résultats de notre travail il nous a paru nécessaire de nous arrêter dès maintenant sur deux problèmes importants, par lesquels nous avons du commencer à préparer cette campagne de vaccination :

- pour la vaccination de la jeune femme celui de la contraception.
- dans l'ensemble, celui des indications de la vaccination.

LE PROBLEME DE LA CONTRACEPTION DANS LE CADRE DE LA VACCINATION CONTRE LA RUBEOLE

Lors de la vaccination après la puberté, un problème important se pose : la nécessité d'éviter tout risque de grossesse pendant la période de virémie vaccinale, afin d'empêcher une action tératogène éventuelle du virus vaccinal sur le produit de la conception.

On sait en effet que le virus sauvage détermine une virémie se situant entre le 7^{e} et le 14^{e} jour qui suit la contamination ; il est admis qu'il en est de même avec le virus vaccinal vivant dont l'absence de pouvoir tératogène n'a pu encore être affirmée faute de preuves suffisantes.

La possibilité de passage transplacentaire du virus vaccinal HPV 77 DK 10 est en tout cas établie par les constatations des auteurs finlandais VESIKARI, VAHERI et OKER-BLOM (122) .Ces auteurs ont vacciné 20 femmes enceintes dont dix séro-négatives, trois faiblement immunisées et sept séro-positives. Après la vaccination les 10 femmes séro-négatives ont été correctement immunisées, chez les 10 autres femmes qui possédaient des anticorps avant vaccination un effet de rappel a été obtenu quatre fois. L'avortement légal eut lieu entre la 12^{e} et la 14^{e} semaine de grossesse. Pour les 10 séro-négatives avant vaccination les produits d'avortement ont pu être analysés dans 5 cas ; dans 2 cas sur 5, le virus a pu

être retrouvé dans les tissus foetaux.

– Par contre PRINZIE, HUYGELEN, GOLD et MAC-KEE ont entrepris une étude comparable chez 3 jeunes femmes dépourvues d'anticorps et vaccinées entre la 4^{e} et la 10^{e} semaine de grossesse avec la souche Cendehill (99). L'avortement thérapeutique pratiqué entre le 18^{e} et le 20^{e} jour après la vaccination, au moment de l'apparition des anticorps, n'a pas permis de révéler la présence de virus vaccinal chez le foetus.

– Enfin, au Japon, FURAKAWA et ses collaborateurs ont effectué les mêmes études chez 15 volontaires de 19 à 43 ans donc 7 séro-négatives; 5 ont été vaccinées avec la souche Cendehill et 10 avec la souche Plotkin (39). L'avortement fut pratiqué 7 à 19 jours après la vaccination entre la 6^{e} et la 10^{e} semaine de grossesse. Toutes les recherches de virus vaccinal rubéoleux sur les produits de la conception furent négatives.

Si les études de VESIKARI ont permis de conclure à un passage transplacentaire du virus vaccinal, de nouveaux travaux sont nécessaires en particulier pour savoir si ce virus conserve le pouvoir pathogène de la souche sauvage.

En l'état actuel de nos connaissances et en l'absence d'études plus importantes, la prudence commande d'éliminer tout risque de grossesse avant et immédiatement après la vaccination. C'est pourquoi la vaccination des jeunes femmes et jeunes filles ne peut s'effectuer que sous deux conditions :

– soit abstinence sexuelle totale.
– soit sous contraception orale (130).

La première solution ne peut être adoptée qu'avec beaucoup de prudence chez des célibataires jeunes dont l'encadrement moral est particulièrement strict ; elles devront être persuadées de la nécessité d'une protection vaccinale, mais surtout être averties des risques encourus par le foetus si une grossesse survenait pendant la vaccination.

Dans tous les autres cas une contraception orale par inhibiteurs de l'ovulation sera instituée, après avoir éliminé bien évidemment toute contre-indication médicale.

Cette contraception doit commencer un mois au moins avant l'injection vaccinale et se poursuivre pendant les deux mois au moins qui suivent la vaccination. Elle sera arrêtée lorsque les résultats sérologiques auront montré l'acquisition satisfaisante d'anticorps, et après la preuve immunologique ou biologique de non grossesse. En effet la certitude de

l'absence de grossesse à ce moment là permet, dans le cas où une grossesse surviendrait après la période de contraception, d'innocenter la vaccination contre la rubéole, si cette grossesse donnait naissance à un enfant malformé.

Cependant l'annonce de l'obligation de la contraception est à l'origine d'un bon nombre de refus comme nous le verrons plus loin. De plus, pour être parfaitement comprise et pratiquée la contraception orale nécessite une adhésion spontanée et une ouverture d'esprit suffisante. Aussi si l'on veut appliquer la vaccination après la puberté, une éducation sanitaire efficace parait être nécessaire afin de réduire certains préjugés et de faire saisir l'inocuité habituelle d'une contraception orale limitée à 3 ou 4 mois. Ces difficultés nous amènent à poser les indications préférencielles de la vaccination contre la rubéole.

LES INDICATIONS DE LA VACCINATION CONTRE LA RUBEOLE

Deux schémas de vaccination ont été proposés :

1 – LES AUTEURS AMÉRICAINS ONT SURTOUT INSISTÉ SUR LA VACCINATION SYSTÉMATIQUE DE TOUTE LA POPULATION ENFANTINE espérant ainsi détruire les sources de virus pouvant contaminer les femmes enceintes. Cette solution présente l'avantage de ne pas poser le problème de la vaccination des femmes adultes. Cette vaccination a été associée à celle de la rougeole avec des résultats encourageants (104). Cette conception ne peut être envisagée que dans les pays, où la rubéole sévit sous forme de grandes épidémies et, où le pourcentage des femmes immunisées, en âge d'être mère ne dépasse pas 75 %.

2 – DANS LES PAYS EUROPÉENS, l'attitude est toute différente : on propose de vacciner les filles seulement, avant la puberté. (12).

. Il semblerait plus logique de ne vacciner que les filles non immunisées après vérification sérologique de l'absence d'anticorps.

. Mais l'immunisation systématique ou indiscriminée de toute la jeune population féminine a l'avantage de supprimer des examens sérologiques couteux et d'agir chez les filles déjà protégées comme injection de rappel. Ceci permettrait de plus à l'immunité naturelle de se développer éventuellement, à la faveur d'épidémies de la maladie naturelle, auxquelles l'enfant sera exposé pendant les premières années de sa vie.

En fait l'absence de recul suffisant ne permet pas encore de préjuger de la durée de l'immunité obtenue et de la nécessité ou non d'injections rappel ; celles-ci ne pourront être effectuées qu'avec les mêmes précautions prises dès la puberté franchie.

D'autre part, durant les premières années de l'application de la vaccination, un certain nombre de générations de jeunes femmes adultes devront être immunisées. La vaccination pourra alors être envisagée chez elles :

– soit au lendemain d'un accouchement ; en effet, la source de contage la plus fréquente pour la mère est son enfant qui va à l'école.

– soit chez les jeunes femmes se trouvant déjà sous inhibiteurs de l'ovulation.

– mais cette vaccination est particulièrement utile dans le groupe sélectionné des femmes ne possédant pas d'anticorps. La sérologie systématique devrait dans ces cas précis préparer le choix des candidates à la vaccination, et être effectuée, lors de l'examen prénuptial ou plus tôt chez les femmes qui par leur activité professionnelle se trouvent exposées à la contagion (personnel enseignant, personnel hospitalier) au moment de leur entrée dans ces professions.

LA CAMPAGNE DE VACCINATION A TOULOUSE

Pour les facilités de l'exposé, nous diviserons notre travail en deux parties :

- Le déroulement des faits,
- Les résultats de la vaccination et la discussion de ceux-ci.

I – DEROULEMENT DES FAITS

La possibilité de mener à bien cette campagne de vaccination à Toulouse a demandé que soit dans un premier temps mise en place toute une organisation technique (acheminement des prèlèvements, accueil et contrôle sérologique des futures vaccinées).

Cette campagne de vaccination a été organisée par Madame le Professeur ENJALBERT.

Tous les contrôles sérologiques :
- dépistage,
- contrôles pré et post-vaccinaux

ont été assurés par le Laboratoire de Bactériologie-Virologie du Centre Hospitalier Régional.

Nous tenons à remercier pour leur participation active à la réalisation de ce travail :
. Madame le Professeur LARENG.
. Madame PUEL, Assistante des Hôpitaux.

et l'équipe de laborantines de sérologie du Laboratoire Central du Centre Hospitalier Régional :
. Mme M.L. SUDRE.
. Mme C. MONNEY.
. Melle M. de WITT.

Se sont ensuite posés à nous plusieurs problèmes :

1 – QUI VACCINER ?

Il nous a paru alors plus facile et aussi plus important du fait de leur profession, de proposer cette vaccination :

– aux Externes des Hôpitaux,
– au personnel féminin du Centre Hospitalier Régional.
– aux élèves des Ecoles d'Infirmières et de Sages Femmes.

Nous tenons à remercier pour leur collaboration :

. Melle le Docteur PASQUIE, Médecin du personnel hospitalier.
. Melle SAMAZAN, sage femme en chef de la Clinique Obstétricale.
. Madame AMIEL, directrice de l'Ecole Régionale d'Infirmières.
. Melle LASVIGNE, directrice de l'Ecole d'Infirmières de la Croix Rouge.

Nous tenons à remercier également Madame le Docteur S. BIERME qui nous a permis de consulter les dossiers des jeunes femmes enceintes venues au Centre Régional de transfusion Sanguine pour surveillance d'une immunisation Rhésus, durant les années 1968-1969, ayant bénéficié d'une gamma-globulino-prophylaxie. Elle nous a permis de profiter d'une étude séro-épidémiologique déjà établie.

2 – IL ETAIT NÉCESSAIRE ENSUITE QUE NOUS PUISSIONS CONVOQUER INDIVIDUELLEMENT LES ÉVENTUELLES FEMMES SÉRONÉGATIVES EN VUE DE LA MISE SOUS CONTRACEPTIFS ORAUX.

Nous tenons à remercier ici :

. Monsieur le Professeur PONTONNIER, Chef de Service de la Clinique Obstétricale, qui nous a permis d'accueillir ces jeunes femmes dans les locaux de sa consultation.
. Melle BYLA, Sage Femme Surveillante chargée de la consultation.

3 – RESTAIT ENCORE A FIXER LE LIEU DE LA VACCINATION.

Nous tenons à remercier ici :

. Monsieur le Professeur JAHIER, Chef de Service de la Maternité dont les portes du service nous ont été si aimablement ouvertes.
. Monsieur le Professeur MONROZIES qui nous a accueillis avec bienveillance à la maternité.
. Melle MARTIN, sage-femme en chef de la Maternité ainsi que le Secrétariat de ce service.

L'organisation locale étant mise en place, les différentes étapes de la vaccination purent se dérouler.

A — Première Etape : le choix des jeunes femmes à vacciner.

Nous pouvons diviser ces jeunes femmes en deux groupes :

1 — LES JEUNES FEMMES DÉPISTÉES AU CENTRE RÉGIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE DURANT LES ANNÉES 1968-1969. Il s'agit de jeunes mères de famille de 20 à 35 ans dépistées à l'occasion d'un contage présumé ou effectif, par une réaction d'IHA demandée au Laboratoire Central du Centre Hospitalier Régional.

. 144 réactions IH A ont été demandées en 1968 par le Centre de Transfusion Sanguine.
. 156 en 1969.

Donc, 300 jeunes femmes ont été dépistées durant les années 1968-1969
— 35 d'entre elles étaient séro-négatives, soit 11,7 %.
— 84 faiblement positives, leur taux d'anticorps variant entre 1/10^{e} et 1/40^{e} non compris.

2 — LES JEUNES FILLES ET JEUNES FEMMES VOLONTAIRES, SÉLECTIONNÉES PAR UN DEPISTAGE SYSTÉMATIQUE.

Ce dépistage se déroula du 1er novembre 1969 au 1er janvier 1970. La recherche des anticorps inhibant l'hémaglutination fut effectuée par le Laboratoire Central de Bactériologie-Virologie du Centre Hospitalier Régional.

203 prélèvements furent réalisés :
— 37 se révèlèrent inférieurs au 1/10^{e}.
— 61 faiblement positifs entre 1/10^{e} et 1/40^{e} non compris.
— 105 se révèlèrent supérieurs ou égal à 1/40^{e}.

On est tout d'abord surpris par le nombre relativement élevé des jeunes femmes séro-négatives : 37 sur 203, soit 18 %. Mais il s'agissait pour la plupart de jeunes filles ou de jeunes femmes de 19 à 29 ans dont 75% avaient moins de 21 ans. Ceci fait également mesurer le danger que peuvent courir les jeunes femmes constamment exposées du fait de leur métier.

Nous n'avons retenu lors du dépistage et en vue de la vaccination que :
— les jeunes filles ou jeunes femmes séro-négatives.
— les jeunes filles ou jeunes femmes possédant un titre faible d'anticorps (inférieur à 1/40^{e}).

En effet, cette sélection nous a permis d'étudier :
— d'une part, la réponse sérologique post-vaccinale chez les jeunes femmes initialement séro-négatives.
— d'autre part, l'effet de rappel chez les jeunes femmes possédant des

anticorps avant la vaccination.

Au total nous avons pu déceler :
- 72 séro-négatives.
- 145 faiblement positives.

3 – CONVOCATION DES SÉRO-NÉGATIVES ET CONTRACEPTION.

Les 72 femmes séro-négatives furent convoquées individuellement à la consultation de la Clinique Obstétricale. Les convocations s'échelonnèrent durant la première quinzaine de janvier. Nous avons tenté de persuader chacune de la nécessité de la vaccination et de l'importance de cette consultation pré-vaccinale.

28 seulement se présentèrent à la consultation soit un peu plus du tiers. Nous ne pouvons que déplorer le peu d'intérêt porté à cette vaccination par des femmes se sachant exposées et ceci d'autant plus que ces jeunes femmes ou jeunes filles étaient :
- soit du fait de leur formation professionnelle au courant des risques que représente une rubéole contractée pendant la grossesse.
- soit des jeunes mères de famille qui avaient déjà connu l'angoisse de mettre au monde un enfant malformé.

Parmi ces 28 femmes, deux étaient déjà sous contraceptif (oestro-progestatif).

Sur les 26 restantes :

12 acceptèrent la contraception orale par oestro-progestatif (Ethinyl oestradiol 0,05 mg, Norgestrel 0,5 mg).

13 refusèrent la contraception.
- une pour stérilité tubaire (elle ne se présenta d'ailleurs pas à la vaccination).
- 12 pour raisons personnelles : il s'agissait de jeunes filles célibataires chez qui la garantie morale satisfaisante a pu nous être apportée après un interrogatoire confidentiel. Toutes ont accepté de signer une décharge d'abstinence sexuelle totale pendant une durée de 3 mois.

  une jeune femme enfin n'a pu bénéficier de la contraception orale par les oestro-progestatifs du fait de l'existence d'une contre-indication médicale à cette contraception (phlébite du post-partum)

B – Deuxième Etape : la vaccination.

Nous avons convoqué à cette vaccination les :
. 28 femmes séro-négatives,
. 145 femmes faiblement positives.

Elle eut lieu le 19 février 1970 à la Maternité de Toulouse (Service du Professeur JAHIER).

57 jeunes femmes se présentèrent à la vaccination :

. 24 des 28 femmes séro-négatives mises sous contraception orale ou ayant accepté l'abstention sexuelle.

. 33 jeunes femmes ou jeunes filles ayant un taux d'anticorps inférieur au 1/40^{e} au moment du dépistage. Celles-ci du fait de leur immunité faible certes, mais immuable étaient protégées contre le risque de rubéole et n'avaient pas bénéficié d'une contraception orale.

Pour toutes les jeunes filles mineures une autorisation de vaccination signée des parents fut obtenue..

Cette étape comprend elle-même :

. Un contrôle pré-vaccinal de leur immunité : contrôle sérologique A.

. La vaccination proprement dite.

. Le contrôle de la prise correcte des contraceptifs.

1 – LE CONTROLE PRÉ-VACCINAL OU CONTROLE A, fut effectué par :

. Le Laboratoire Central de Bactériologie et Virologie du Centre Hospitalier Régional de Toulouse (Prof. ENJALBERT).

. Le Laboratoire de l'institut MERIEUX de Lyon (Docteur NICOLAS) sur la totalité des sérums.

. Par le Laboratoire de l'Institut PASTEUR (Service des Virus, Docteur J. MAURIN) sur 20 sérums.

En effet, si la réaction permettant de mettre en évidence les anticorps anti-rubéoleux, est pour tous les laboratoires la réaction d'inhibition de l'hémaglutination, l'ensemble technique variant suivant la méthode employée et les réactifs utilisés (antigènes, hématies), il nous a paru préférable de faire pratiquer toutes les réactions d'inhibition de l'hémaglutination en parallèle par au moins deux laboratoires.

2 – LA VACCINATION AU JOUR J :

a) Le vaccin utilisé est le vaccin ERVEVAX, souche Cendehill lot E 0608, titrant plus de 1000 DICT par dose (dose infectant 50 % des cultures tissulaires), délivré par l'Institut MERIEUX. Ce vaccin est conservé en ampoules à + 4^{o}C. Juste avant l'injection il est mis en suspension dans le solvant, constitué par de l'eau distillée se trouvant dans des ampoules seringues. C'est au Docteur ZOURBAS et au Docteur ESMIEU que revint le soin d'effectuer cette vaccination.

b) L'injection vaccinale a été faite par voie sous-cutanée dans la région

deltoïdienne. L'injection fut considérée comme parfaitement indolore dans la grande majorité des cas. Une simple brûlure immédiate, cessant dès la fin de l'injection fut notée par certaines jeunes femmes (5 sur 57).

3 – LA CONTRACEPTION :

Elle fut suivie de façon régulière.

C – Troisième Etape : premier contrôle post-vaccinal au jour J + 30 et étude des réactions à la vaccination et à la contraception.

Les 57 jeunes femmes vaccinées furent convoquées individuellement ; elles se présentèrent toutes à la Maternité de Toulouse le 19 mars 1970.

1 – LE PREMIER CONTROLE POST-VACCINAL OU CONTROLE SÉROLOGIQUE B fut effectué :

– en ce qui concerne les jeunes femmes séro-positives
  . pour la totalité d'entre elles, par le Laboratoire de Bactériologie–Virologie de Toulouse et par l'Institut MERIEUX.
  . pour six d'entre elles par le Laboratoire de l'Institut Pasteur.

Ce fut le seul contrôle post-vaccinal effectué chez ces jeunes femmes.

– en ce qui concerne les jeunes femmes séro-négatives, ce contrôle fut effectué par les trois laboratoires :
  . Le Laboratoire Central du Centre Hospitalier Régional de Toulouse (Prof. ENJALBERT), 17 sérums.
  . Le Laboratoire de l'Institut MERIEUX à Lyon (Dr NICOLAS), 14 sérums.
  . Le Laboratoire de l'Institut PASTEUR (Dr J. MAURIN), 14 sérums.

2 – DURANT CETTE MEME SÉANCE un intérrogatoire minutieux précisa :
– L'existence éventuelle de réactions locales ou générales à la vaccination.
– L'inocuité de la contraception, celle-ci devant être poursuivie durant encore un mois.

D – Quatrième Etape .

Elle n'intéresse que les jeunes femmes ou jeunes filles classées séro-

négatives lors du controle A. Au jour J + 45, soit 15 jours après le contrôle B, celles-ci furent convoquées au Laboratoire Central du Centre Hospitalier Régional en vue d'un prélèvement de sang : sur celui-ci ont été effectués :

– UN DEUXIEME CONTROLE POST-VACCINAL OU CONTROLE C.
Il a été effectué par quatre laboratoires différents :
. Les trois déjà cités,
. Le Laboratoire Central de l'Hopital CLAUDE BERNARD à PARIS (Madame le Docteur PEROL).

– UN DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE DE GROSSESSE.

II – LES RESULTATS DE LA VACCINATION

Nous envisagerons successivement :
– les résultats de la vaccination à Toulouse.
– la discussion des résultats en fonction des contrôles effectués parallèlement par les différents laboratoires.

A – Les résultats de ce travail à Toulouse :

57 jeunes femmes se sont présentées à la vaccination le 19 février 1970. Parmi ces 57 femmes :
– 24 ont été classées séro-négatives lors du dépistage.
. chez 18 d'entre-elles le taux d'anticorps était inférieur à $1/10^{e}$;
. pour 6 autres, ce taux était égal à $\pm 1/10^{e}$.
Nous avons considéré ces 24 sérologies commes négatives.

– 33 possédaient une immunité faible : leur taux d'anticorps était inférieur à $1/40^{e}$.

1 – LORS DU PREMIER CONTROLE PRÉ-VACCINAL OU CONTROLE SÉROLOGIQUE A, les résultats furent les suivants :

– 17 femmes ont été classées séro-négatives :
. 13 possédaient un taux d'anticorps inférieur à $1/10^{e}$.
. 4, un taux d'anticorps égal à $\pm 1/10^{e}$.

– 40 femmes étaient séro-positives :

. 19 possédaient un taux d'anticorps inférieur ou égal à 1/20e.
. 38 un taux d'anticorps inférieur ou égal à 1/40e.
. 40 un taux d'anticorps inférieur ou égal à 1/80e.

a) Le nombre différent de séro-négatives entre le dépistage et le premier contrôle parait surprenant.

Parmi les femmes classées séro-négatives : dans 7 cas, le dépistage avait montré l'absence d'anticorps et 3 mois après, le prélèvement pré-vaccinal a révélé la présence d'anticorps à des taux inférieurs ou égal à 1/40e ; dans un cas ce taux s'élevait à 1/80e pouvant faire conclure à une rubéole inapparente possible.

Si le risque de contamination, prouvé par la séro-conversion spontanée de ces jeunes femmes est élevé, le danger représenté par cette contamination est un facteur également préoccupant. On peut une fois encore souligner l'intérêt de cette vaccination pour le personnel hospitalier. La séro-conversion spontanée des séro-négatives coïncide d'ailleurs avec une épidémie de rubéole ayant débuté à Toulouse en janvier 1970 et atteint son maximum en mars, avril et mai comme le prouve le nombre des réactions IHA demandées au Laboratoire Central de Bactériologie-Virologie du Centre Hospitalier Régional.

Année 1969		Année 1970	
Janvier	20	Janvier	75
Février	23	Février	73
Mars	30	Mars	119
Avril	49	Avril	246
Mai	67	Mai	226
Juin	79		
Juillet	52		
Août	33		
Septembre	18		
Octobre	50		
Novembre	128		
Décembre	102		

Nous ne devons pas tenir compte évidemment des mois de novembre et décembre 1969 durant lesquels a été effectué le dépistage systématique en vue de notre travail.

b) Les faibles variations du taux des anticorps chez les séro-positives

sont déjà connues. En effet, le taux des anticorps subit de légères fluctuations lors de contacts successifs.

2 – RÉPONSE SÉROLOGIQUE POST-VACCINALE

Nous étudierons deux séries de faits :

– la réponse sérologique post-vaccinale chez les jeunes femmes initialement séro-négatives.

– l'effet de rappel chez les jeunes femmes possédant des anticorps avant la vaccination.

A – LA RÉPONSE SÉROLOGIQUE POST-VACCINALE CHEZ LES JEUNES FEMMES INITIALEMENT SÉRO-NÉGATIVES.

a) Un mois après la vaccination au controle B :

. La séro conversion est survenue chez 12 jeunes femmes.

. 3 restèrent séro-négatives ($< 1/10$).

. 2 autres pouvant encore être considérées comme séro-négatives ($\pm 1/10$).

b) 6 semaines après la vaccination au controle C :

. une seule resta séro-négative. $< 1/10$

Le taux de séro-conversion a donc été de 96 %. Il est souhaitable que cette jeune fille bénéficie d'une seconde injection vaccinale.

Nous résumons ces résultats sur le tableau I.

B – L'EFFET DE RAPPEL CHEZ LES JEUNES FEMMES POSSÉDANT DES ANTICORPS AVANT LA VACCINATION.

Chez les 40 jeunes femmes ayant des taux faibles d'anticorps avant la vaccination :

– 18 avaient un taux d'anticorps inférieur ou égal à $1/20^{e}$.

– 22 avaient un taux d'anticorps supérieur ou égal à $1/40^{e}$ mais inférieur ou égal à $1/80^{e}$.

a) Chez les 18 femmes possédant un taux d'anticorps IHA très faible avant la vaccination, le taux d'anticorps après celle-ci :

– resta inchangé chez 10

– augmenta d'une dilution chez 5.

– diminua d'une dilution chez 1.

– augmenta de deux dilutions chez 2.

TABLEAU I

Réponse sérologique post-vaccinale chez les jeunes femmes initialement classées séro-négatives

LABORATOIRE DE TOULOUSE

NOMS	CONTROLES SÉROLOGIQUES		
	A	B	C
A. Gisèle	< 1/10	1/20	1/40
B. Anne	< 1/10	1/20	1/20
C. Anne Marie	< 1/10	1/10 ± 1/20	1/20 ± 1/40
F. Rose Marie	± 1/10	1/20	1/10 ± 1/20
G. Marcelle	± 1/10	1/10	1/20
H. Monique	< 1/10	1/40	1/40
J. Yvette	< 1/10	1/20	1/20
L.M. Annick	< 1/10	± 1/10	1/20
L. Jacqueline	< 1/10	1/20	1/20
L. Chantal	< 1/10	< 1/10	1/10
M. Christiane	< 1/10	1/10 ± 1/20	1/20
O. Denise	< 1/10	1/20 ± 1/40	1/40
P. Carmen	± 1/10	± 1/10	1/10 ± 1/20
R. Suzanne	± 1/10	1/10	1/20
S. Paulette	< 1/10	< 1/10	1/10
M. Arlette	< 1/10	1/40	1/40
M. Jeanine	< 1/10	< 1/10	< 1/10

Les réactions IHA sont faites en microméthodes à 50 microlites avec 4 unités hémaglutinantes nettes d'antigène viral.

b) Chez les 22 femmes possédant un taux d'anticorps un peu plus élevé, après la vaccination, le taux d'anticorps :

- resta inchangé chez 13.
- augmenta d'une dilution chez 8.
- diminua d'une dilution chez 1.

Devant ces résultats nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1 – L'effet de rappel fut net chez 2 jeunes femmes sur 40, soit 5 % des cas.

Ces deux jeunes femmes possèdaient avant la vaccination des titres faibles d'anticorps IHA ; leur taux d'anticorps augmenta de 2 ou 3 dilutions après la vaccination.

	Contrôle A	Contrôle B
A. Michèle	1/10	1/40±1/80
C. M. Thèrèse	1/20	1/40±1/80

2 – Le taux d'anticorps IHA post vaccinal augmenta d'une dilution chez 13 jeunes femmes.

3 – Le taux d'anticorps IHA resta inchangé chez 23 autres.

4 – Il diminua d'une dilution chez deux d'entre-elles seulement.

Dans l'ensemble l'effet de rappel net a été peu fréquent ; cependant si l'on compare le nombre des jeunes femmes dont le taux d'anticorps IHA a augmenté d'une dilution, au nombre des jeunes femmes dont le taux d'anticorps a diminué d'une dilution, on peut espérer qu'il s'agit chez les premières de l'amorce d'un renforcement de leur immunité.

NOMS	A	B
A. Jacqueline	1/20	1/40
B. Claude	1/20	1/20
B. Mireille	1/40	1/80
B. Dominique	1/40	1/40
B. Jacqueline	1/40	1/40 ± 1/80
B. Josiane	1/20	1/40
C. Catherine	1/40	1/40 ± 1/80
C. Anne Marie	1/20	1/20
C. Brigitte	1/40	1/80
C. Jacqueline	1/40	1/80
C. Marie Josée	1/20	1/40
C. Marie Thérèse	1/20	1/40 ± 1/80
D. Suzanne	1/40	1/40
De S. Thérèse	1/40	1/40
D. Marie Thérèse	1/20	1/10
D. M. Odile	1/20	1/40
E. Monique	1/40	1/40
G. Anne Marie	1/40	1/20
J. Anne	1/20	1/40
J. Raymonde	1/20	1/20
L. Jacqueline	1/10 ± 1/20	1/20
M. Saiman	± 1/40	1/40
M. Rolande	1/80	1/80
M. Bernadette	1/40	1/40
M. Marie Claire	1/20	1/20
N. Hélène	1/80	1/80
N. Monique	± 1/40	1/40
P. Françoise	1/20	1/20
P. Mauricette	1/10	1/10
R. Sylvie	1/40	1/40
R. Andrée	1/40	1/40
S. Martine	1/40	1/20 ± 1/40
S. Anne Marie	1/20	1/20 ± 1/40
S. Marie Thérèse	1/40	1/40
T. Anne Marie	1/20	1/20 ± 1/40
M. Michèle	1/40	1/40
G. Halima	1/40	1/40
S. M. Louise	1/20	1/20
A. Michèle	1/10	1/40 ± 1/80
B. Nicole	1/20 ± 1/40	1/40 ± 1/80

3 – NOUS ENVISAGERONS MAINTENANT LES RÉACTIONS A LA VACCINATION D'UNE PART, A LA CONTRACEPTION D'AUTRE PART.

A) RÉACTIONS A LA VACCINATION :

Nous les diviserons en deux groupes :
- Les réactions locales.
- Les réactions générales.

1. Les réactions locales

Dans les heures et les jours qui ont suivi l'injection, des réactions locales ont été signalées par trois vaccinées :

– 2 présentèrent le jour même de la vaccination un petit hématome au lieu même de l'injection.

– 1 présenta une rougeur et un gonflement au point d'injection 3 à 4 jours après la vaccination.

Ces phénomènes persistèrent 4 à 5 jours environ.

2. Les réactions générales

Elles ne peuvent être mises sur le compte de la vaccination que si elles surviennent entre le 8^{e} et le 15^{e} jour après la vaccination, pendant la période de virémie. Les réactions signalées sont toutes des réactions très disparates qui n'ont pu être classées sous les deux rubriques classiques décrites par les auteurs qui ont utilisé précédemment cette souche vaccinale:
- des manifestations de type fébrile avec adènopathies cervicales.
- des arthralgies fugaces.

En effet :

– Une jeune femme non immunisée avant la vaccination a présenté au 8^{e} jour une adénopathie occipitale sensible, sans température, sans apparition brutale d'IHA rubéole (C. Anne-Marie Tableau I). Celle-ci a rétrocédée en quelques jours.

– 2 jeunes filles immunisées avant la vaccination ont présenté entre le 8^{o} jour et le 10^{e} jour après la vaccination une réaction de type allergique : «démangeaisons sur tout le corps». La rétrocession s'est faite en 4 à 5 jours.

– 1 jeune fille enfin a présenté une douleur au niveau du genou droit, sans température ni signes inflammatoires locaux trois semaines après la vaccination. Ce phénomène est survenu trop tardivement pour être mis sur le compte de la vaccination.

On peut donc conclure que la vaccination a été parfaitement bien toléré par la quasi-totalité des vaccinées.

B) LES REACTIONS A LA CONTRACEPTION :

8 jeunes femmes sur 17 ont été vaccinées sous contraception orale.
La contraception a été dans la majorité des cas bien supportée :

- 2 jeunes femmes ont présenté des nausées durant le premier cycle seulement.
- 1 jeune femme a déclaré de façon précise avoir grossi de 5 kgs en trois mois.
- 1 enfin a signalé une poussée d'acnée au cour du 2e cycle de contraception.

A l'occasion de cette vaccination deux femmes ont exprimé le désir de poursuivre la contraception orale.

La grossesse représentant la contre-indication majeure de la vaccination contre la rubéole à l'aide du vaccin atténué que nous avons utilisé, un diagnostic immunologique de grossesse a été effectué en même temps que le 2e contrôle post-vaccinal (Laboratoire du Docteur FRIBOURG–BLANC à PARIS). Les réactions immunologiques ont montré l'absence de grossesse chez toutes les femmes séro-négatives mises sous contraception orale ou ayant accepté l'abstinence de relations sexuelles pendant le mois qui a précédé la vaccination et les deux mois qui l'ont suivie.

B — Discussion des résultats en fonction des contrôles sérologiques effectués par les différents laboratoires.

La discussion des résultats prend dans notre travail une importance considérable du fait même que les contrôles sérologiques ont été effectués par deux, trois, voire quatre laboratoires. La méthode de contrôle de l'immunité a été pour tous les laboratoires la réaction d'inhibition de l'hémaglutination ; mais les techniques variant par la méthode employée et les réactifs utilisés (antigènes, hématies) des divergences sont apparues comme nous le verrons plus loin.

Nous avons résumé dans le tableau II les techniques de la réaction d'inhibition de l'hémaglutination réalisées par les différents laboratoires et les différents contrôles qu'ils ont effectués.

1 — Nous mettons tout d'abord en parallèle les résultats obtenus par :

— Le Laboratoire Central de Bactériologie-Virologie du Centre Hospitalier régional de Toulouse.

— Le Laboratoire de l'Institut MERIEUX de Lyon.

TABLEAU II

Les techniques de la réaction d'inhibition de l'hémaglutination utilisées par les différents laboratoires

Laboratoires	méthode utilisée	volume initial de sérum	antigène origine-titre	hématies	antigène de contrôle SINDBIS	contrôles * sérologiques effectués en IHA
Laboratoire Central de Bactériologie Virologie Centre Hospitalier TOULOUSE	méthode BOUE - NICOLAS	microméthode 0,05 ml	antigène Pasteur en parallèle avec antigène MERIEUX 4 unités hémaglutinantes nettes	oie ponctionnée la veille de la réaction	oui	dépistage : 503 A . . . . . 57 B . . . . . 57 C 17
Intitut MERIEUX LYON	méthode BOUE - NICOLAS et LANG	microméthode 0,05 ml	MERIEUX 4 unités hémaglutinantes	poussin 1 jour	non	A . . . . . 57 B . . . . . 57 C 14
Institut PASTEUR PARIS Service des virus	méthode Institut PASTEUR	macrométhode 0,2 ml	PASTEUR 4 unités hémaglutinantes ordinaires ou 2 unités fortes	poussin saigné sur place	oui	A . . . . . 20 B . . . . . 21 C 13
Laboratoire Central CLAUDE BERNARD PARIS	méthode PEETERMANS et HUYGELEN	macrométhode 0,2 ml	R.I.T. 4 unités hémaglutinantes	pigeon	non	C 14

* Contrôles A. précéde la vaccination, B. 1 mois après la vaccination, C. 45 jours après la vaccination.

Nous envisagerons les résultats fournis par les deux laboratoires au cours des trois contrôles effectués :

1. LORS DU PREMIER CONTROLE PRÉ-VACCINAL A nous envisagerons :

– Les variations des titres d'un laboratoire à l'autre parmi les séro-négatives.

– Les variations des titres d'un laboratoire à l'autre parmi les séro-positives.

A) LES VARIATIONS DES TITRES D'UN LABORATOIRE A L'AUTRE PARMI LES SÉRO-NÉGATIVES.

– Le Laboratoire Central de Bactériologie-Virologie du Centre Hospitalier Régional de Toulouse a dépisté 17 jeunes femmes classées séro-négatives :

. 13 femmes franchement séro-négatives possédant un taux d'anticorps inférieur à $1/10^{e}$.

. 4 femmes à la limite de la positivité possédant un taux d'anticorps égal à $\pm$ $1/10^{e}$.

– Le Laboratoire de l'Institut MERIEUX a dépisté 11 femmes séro-négatives ne possédant aucun anticorps.

Les 4 jeunes femmes considérées par le Laboratoire Central de Toulouse à la limite de la positivité ont toutes les 4 été considérées comme séro-positives par l'Institut MERIEUX.

	CONTROLE PRE-VACCINAL A.	
NOMS	TOULOUSE	I. MERIEUX
F. Rose Marie	$\pm$ 1/10	80
G. Marcelle	$\pm$ 1/10	60
P. Carmen	$\pm$ 1/10	60
R. Suzanne	$\pm$ 1/10	60

En ce qui concerne les femmes franchement séro-négatives nous indiquons les résultats obtenus dans le tableau III.

Pour 2 jeunes femmes il y eut donc divergences dans l'appréciation des résultats , divergences qui prennent une très grande importance lorsque le laboratoire affirme qu'il s'agit d'une séro-négative ou d'une séro-positive.

Dans le premier cas on inquiéte une jeune femme qui est protégée ;

TABLEAU III

Etude comparative des résultats obtenus par deux laboratoires :
— le Laboratoire Central de Toulouse
— le Laboratoire de l'Institut Merieux de Lyon.
Chez 13 jeunes femmes, lors du contrôle pré-vaccinal A.

NOMS	TOULOUSE	INSTITUT MERIEUX
A. Gisèle	< 1/10	0
B. Anne	< 1/10	0
C. Anne Marie	< 1/10	0
H. Monique	< 1/10	0
J. Yvette	< 1/10	0
L. M. Annick	< 1/10	0
L. Jacqueline	< 1/10	0
L. Chantal	< 1/10	0
M. Arlette	< 1/10	0
M. Christiane	< 1/10	0
O. Denise	< 1/10	1/15
S. Paulette	< 1/10	1/15
M. Jeanine	< 1/10	0

dans l'autre, ce qui est plus grave de conséquences, on rassure quelqu'un qui est exposé.

En effet, les séro-négatives «abusives», dans la limite d'une immunisation réellement très discrète, apparaissent à l'évidence sans importance pratique puisqu'il s'agit avant tout d'une méthode prophylactique. Par contre, les 2 réactions données comme séro-positives, non retrouvées dans notre laboratoire nous ont paru graves de conséquences. Aussi les 17 jeunes femmes (13 <1/10 et 4 $\pm$ 1/10 à Toulouse) ont toutes été vaccinées avec les précautions qu'exige la vaccination après la puberté.

B) LES VARIATIONS DES TITRES D'UN LABORATOIRES A L'AUTRE PARMI LES SÉRO-POSITIVES AVANT LA VACCINATION :

Elles n'ont pas une très grande importance car dans tous les cas, la protection peut être affirmée lorsque le titre est positif qu'il s'agisse d'un titre égal à 1/40^{e} ou à 1/60^{e}.

De façon générale les titres des anticorps IHA fournis par l'Institut MERIEUX se sont révélés bien supérieurs aux titres des anticorps fournis par le Laboratoire Central de Bactériologie-Virologie du Centre Hospitalier Régional de Toulouse. Il existe en moyenne une différence de 2 à 3 dilutions.

Ces variations peuvent être expliquées :

- Par la technique employée (macro ou micro méthode).
- Par la définition même de la quantité d'antigène utilisée dans la réaction (4 unités fortes, nettes ou faibles).
- par les hématies choisies.
- par le coefficient personnel de lecture : certains lecteurs s'arrêtent au dernier titre d'inhibition totale d'hémaglutination, d'autres donnent un titre intermédiaire entre le titre d'inhibition totale et le titre suivant d'inhibition partielle de l'hémaglutination.

2. LORS DU CONTROLE POST-VACCINAL B.

A) EN CE QUI CONCERNE LES JEUNES FEMMES CLASSÉES SÉRO-NÉGATIVES avant la vaccination :

– Pour le Laboratoire Central de Bactériologie-Virologie du Centre Hospitalier Régional de Toulouse, la séro-conversion fut obtenue chez 12 femmes sur 17.

– Pour le Laboratoire de l'Institut MERIEUX, chez 10 femmes sur 11.

5 femmes ont été classées séro-négatives pour Toulouse après la vaccination ($3 < 1/10 \pm 2 \pm 1/10$) alors qu'une seule resta séro-négative pour l'Institut MERIEUX.

Nous avons essayé d'illustrer ces divergences par le tableau IV.

B) EN CE QUI CONCERNE LES JEUNES FEMMES SÉRO-POSITIVES AVANT LA VACCINATION.

– D'après les résultats de Toulouse, sur 40 jeunes femmes séro-positives avant la vaccination :

. un effet de rappel net fut observé chez 2 d'entre elles, soit dans 5 % des cas.
. une élévation d'une dilution du taux des anticorps IHA fut observée chez 13 autres.
. le taux d'anticorps IHA resta inchangé chez 23 jeunes femmes.
. il diminua d'une dilution chez les 2 dernières.

– D'après les résultats fournis par l'Institut MERIEUX, sur 46 jeunes femmes considérées comme séro-positives avant la vaccination :

. un effet de rappel net fut observé chez 2 d'entre elles.
. une élévation d'une demi ou d'une dilution du taux des anticorps fut observée chez 10 autres.
. le taux des anticorps IHA resta inchangé chez 31 d'entre elles.
. il diminua d'une demi ou d'une dilution chez les 3 dernières.

TABLEAU IV

Réponse sérologique post-vaccinale des jeunes femmes classées séro-négatives (contrôle sérologique B).
– Laboratoire Central de Bactériologie-Virologie du Centre Hospitalier Régional de Toulouse.
– Laboratoire de l'Institut MERIEUX de Lyon.

NOMS	TOULOUSE	INSTITUT MERIEUX
A. Gisèle	1/20	1/40
B. Anne	1/20	1/40
C. Anne Marie	1/10±1/20	1/20
F. Rose Marie	1/20	1/80
G. Marcelle	1/10	1/60
H. Monique	1/40	1/160
J. Yvette	1/20	1/160
L. M. Annick	± 1/10	1/40
L. Jacqueline	1/20	1/80
L. Chantal	< 1/10	1/40
M. Christiane	1/10±1/20	1/80
M. Arlette	1/40	1/160
M. Jeanine	< 1/10	0
O. Denise	1/20±1/40	1/120
P. Carmen	± 1/10	1/60
R. Suzanne	1/10	1/120
S. Paulette	< 1/10	1/30

Il apparait donc que les résultats sont à peu près identiques pour les deux laboratoires. Mais le titre des anticorps fourni par le laboratoire de l'Institut MERIEUX s'est révélé supérieur de 2 à 3 dilutions à celui fourni par le Laboratoire Central de Bactériologie-Virologie de Toulouse.

Nous illustront ces différences par quelques exemples :

NOMS	TOULOUSE		INSTITUT MERIEUX	
	A	B	A	B
A. Jacqueline	1/20	1/40	1/160	1/160
A. Michèle	1/10	1/40±1/80	1/80	1/320
B. Claude	1/20	1/20	1/80	1/80
B. Jacqueline	1/40	1/40±1/80	1/160	1/160
B. Josiane	1/20	1/40	1/80	1/160
C. M. José	1/20	1/40	1/120	1/160
D. M. Thérèse	1/20	1/10	1/80	1/80
E. Monique	1/40	1/40	1/120	1/120
L. Jacqueline	1/10±1/20	1/20	1/80	1/80
M. Rolande	1/80	1/80	1/480	1/480

Cependant les deux laboratoires utilisant une technique en microméthode, ne mettent pas en évidence avec la même fréquence, l'effet de rappel signalé par les autres laboratoires qui utilisent la macrométhode 5 % contre 14 à 22 % (99) (130) (133).

3. LORS DU CONTROLE POST-VACCINAL C' :

qui n'intéressa que les jeunes filles ou jeunes femmes considérées comme séro-négatives avant la vaccination, la séro-conversion a été totale à une exception près à Toulouse (Tableau I).

14 sérums seulement ont pu être examinés par le laboratoire de l'Institut MERIEUX, mais le seul sérum resté dépourvu d'anticorps IHA lors du contrôle B demeura négatif au contrôle C ; il le demeura également à Toulouse (Tableau V).

TABLEAU V

Etude globale de la réponse sérologique chez 14 vaccinées classées séro-négatives avant la vaccination :
— Laboratoire Central de Toulouse
— Laboratoire de l'Institut MERIEUX de Lyon.

NOMS	TOULOUSE			INSTITUT MERIEUX		
	A	B	C	A	B	C
B. Anne	<1/10	1/20	1/20	0	1/40	1/40
F. A. Marie	± 1/10	1/20	1/10±1/20	1/80	1/80	1/40
G. Marcelle	± 1/10	1/10	1/20	1/60	1/60	1/60
H. Monique	<1/10	1/40	1/40	0	1/120	1/120
L. M. Anick	<1/10	±1/10	1/20	0	1/40	1/80
L. Jacqueline	<1/10	1/20	1/20	0	1/120	1/120
L. Chantal	<1/10	<1/10	1/10	0	1/40	1/40
M. Arlette	<1/10	1/40	1/40	0	1/160	1/80
M. Jeanine	<1/10	<1/10	<1/10	0	0	0
M. Christiane	<1/10	1/10±1/20	1/20	0	1/80	1/80
O. Denise	<1/10	1/20±1/40	1/40	1/15	1/120	1/120
P. Carmen	± 1/10	1/10	1/10±1/20	1/60	1/80	1/80
R. Suzanne	± 1/10	±1/10	1/20	1/60	1/80	1/80
S. Paulette	<1/10	<1/10	1/10	1/15	1/20	1/20

2 – Nous avons pu bénéficier pour certains sérums seulement, de la participation du Laboratoire de l'Institut PASTEUR (service des virus Dr J. MAURIN)

Ce laboratoire utilisant une technique en macrométhode a pu effectuer:
- 20 contrôles sérologiques pré-vaccinaux A.
- 21 contrôles sérologiques post-vaccinaux B.
- 13 contrôles sérologiques post-vaccinaux C.

soit :
- 20 contrôles sérologiques A et B.
- 12 contrôles sérologiques A, B et C.

. Les contrôles sérologiques ont pu être effectués à partir du sérum de :
- 6 jeunes femmes possédant, d'après les résultats de Toulouse, des titres d'anticorps IHA, prévaccinaux faibles.
- 15 jeunes femmes classées séro-négatives pour le laboratoire de Toulouse.

. Les contrôles A, B et C ont pu être effectués à partir de sérum de 12 jeunes femmes initialement séro-négatives.

1 – POUR 15 VACCINÉES CLASSÉES SÉRO-NÉGATIVES A TOULOUSE nous donnons les résultats sérologiques dans le tableau VI.

– Lors du contrôle pré-vaccinal.

– Les deux jeunes femmes à la limite de la positivité pour le laboratoire de Toulouse sont considérées comme séro-positives par les deux autres laboratoires.

– Par contre les deux jeunes femmes séro-positives pour le laboratoire de l'Institut MERIEUX sont toutes deux séro-négatives pour le Laboratoire de Toulouse et celui de l'Institut PASTEUR.

Une réponse sérologique post-vaccinale généralement satisfaisante est obtenue pour les trois laboratoires mais avec des taux d'anticorps IHA toujours plus faibles pour le laboratoire de Toulouse.

D'autre part, la jeune femme restée séro-négative après la vaccination (M. Jeanine) pour Toulouse et l'Institut MERIEUX, est à la limite de la

TABLEAU VI

Etude comparative des résultats obtenus par trois Laboratoires : Toulouse — Institut MERIEUX — Institut Pasteur chez 15 jeunes femmes classées séro-négatives à Toulouse

NOMS	TOULOUSE			INSTITUT MERIEUX LYON			INSTITUT PASTEUR PARIS		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
A. Gisèle	<1/10	1/20	1/40	0	1/40		<1/10	1/30	
B. Anne	<1/10	1/20	1/20	0	1/40	1/40	<1/10	1/60	1/30
C. Anne Marie	<1/10	1/10 ± 1/20	1/20 ± 1/40	0	1/20		<1/10	1/40	1/160
G. Marcelle	±1/10	1/10	1/20	1/60	1/60	1/60	1/20	1/20	1/20
H. Monique	<1/10	1/40	1/40	0	1/120	1/120	<1/10	1/80	1/80
J. Yvette	<1/10	1/20	1/20	0	1/160		<1/10	1/80	1/30
L. Marie Annick	<1/10	± 1/10	1/20	0	1/40	1/80	<1/10	1/40	1/40
L. Jacqueline	<1/10	1/20	1/20	0	1/120	1/120	<1/10	1/160	1/160
L. Chantal	<1/10	< 1/10	1/10	0	1/40	1/40	<1/10	1/40	1/20
M. Arlette	<1/10	1/40	1/40	0	1/160	1/80	<1/10	1/240	1/80
M. Christiane	<1/10	1/10 ± 1/20	1/20	0	1/80	1/80	<1/10	1/20	1/10
M. Jeanine	<1/10	< 1/10	<1/10	0	0	0			± 1/10
O. Denise	<1/10	1/20 ± 1/40	1/40	1/15	1/120	1/120	<1/10	1/320	
R. Suzanne	±1/10	1/10	1/20	1/60	1/80	1/80	1/10	1/30	1/30
S. Paulette	<1/10	< 1/10	1/10	1/15	1/20	1/20	<1/10	1/20	1/15

positivité pour l'Institut PASTEUR. Ce résultat n'est cependant pas satisfaisant et il sera nécessaire de pratiquer chez cette jeune femme une seconde injection vaccinale.

2 – POUR LES VACCINÉES POSSEDANT DES TITRES D'ANTICORPS PRÉ-VACCINAUX FAIBLES : les résultats furent les suivants :

NOMS	TOULOUSE		LYON		PARIS	
	A	B	A	B	A	B
C. Anne Marie	1/20	1/20	1/80	1/60	1/60	1/120
D. Thérèse	1/40	1/40	1/480	1/480	1/320	1/640
L. Jacqueline	1/10±1/20	1/20	1/80	1/80	1/80	1/80
M. Marie Claire	1/20	1/20	1/20	1/240	1/120	1/240
M. Rolande	1/80	1/80	1/480	1/480	1/240	1/240
P. Mauricette	1/10±1/20	1/10	1/80	1/40	1/40	1/80

Dans l'ensemble les titres d'anticorps fournis par le laboratoire de l'Institut PASTEUR sont supérieurs à ceux fournis par le Laboratoire de Toulouse, égaux ou inférieurs à ceux fournis par le Laboratoire de l'Institut MERIEUX.

D'autre part, malgré le petit nombre de sérums étudiés parallèlement par les trois laboratoires, l'effet de rappel net semble plus fréquent pour le laboratoire utilisant une technique en macrométhode que pour les deux laboratoires utilisant une technique en microméthode.

D'après les six résultats fournis par le laboratoire de l'Institut PASTEUR, le titre post-vaccinal :

- augmenta de 2 dilutions dans 1 cas.
- d'une dilution dans 3 cas.
- resta inchangé dans 2 cas.

3 – Le Laboratoire Central de l'Hôpital CLAUDE BERNARD à PARIS (Madame PEROL) a effectué 14 contrôles sérologiques C (Tableau VII).

Il s'agit d'un laboratoire travaillant en macrométhode et n'ayant effecté que les contrôles post-vaccinaux C, chez des jeunes femmes classées séro-négatives lors du contrôle A.

Pour la jeune femme restée séro-négative après la vaccination pour Toulouse et l'Institut MERIEUX, et à la limite de la positivité pour l'Institut PASTEUR, le Laboratoire de l'Hôpital CLAUDE BERNARD met en évidence une réponse sérologique post-vaccinale, faible cependant (1/8).

Nous exposons l'ensemble des résultats obtenus par les quatre laboratoires dans le tableau VII.

Au terme de ce chapitre nous pouvons essayer de donner quelques conclusions techniques de ces comparaisons bien que ne portant pas sur l'ensemble des sérums étudiés et souligner l'intérêt de pratiquer simultanément les enquêtes sérologiques dans différents laboratoires au cours des campagnes de vaccination.

– Il est tout d'abord satisfaisant de noter que malgré les différences de taux, la cinétique des anticorps est généralement parallèle.

– Ces divergences quantitatives nous semblent provenir plus des variations de la technique employée et des réactifs utilisés, que des divergences du coefficient d'appréciation personnel de lecture.

– Il n'y a notamment aucun problème pour les réactions nettement différenciées négatives (<1/10) ou positives (>1/10).

– Dans l'éventualité de taux limites (± 1/10), la prudence et le contrôle s'imposent d'autant que l'inocuité générale de la souche Cendehill plaide en faveur des vaccinations «abusives». Cependant une telle pratique est onéreuse, longue, voire fastidieuse et serait de nature si elle était obligatoire, à désintéresser nombre de médecins ou de candidates à la vaccination.

Il apparait donc bien préférable à l'avenir de vacciner de manière systématique les filles impubères, sans contrôle préalable de leur immunité et naturellement sans aucune suggestion de contraception.

TABLEAU VII

Deuxième contrôle post-vaccinal ou controle sérologique C. Mise en parallèle des résultats obtenus par quatre laboratoires différents :

- **Laboratoire de Bactériologie-Virologie du Centre Hospitalier Régional de TOULOUSE.**
- **Laboratoire de l'Institut MERIEUX de LYON.**
- **Laboratoire de l'Institut PASTEUR de PARIS.**
- **Laboratoire Central de l'Hôpital CLAUDE BERNARD à PARIS.**

NOMS	TOULOUSE	INSTITUT MERIEUX LYON	INSTITUT PASTEUR PARIS	HOPITAL CLAUDE BERNARD PARIS
B. Anne	1/20	1/40	1/30	1/64
C. Anne Marie	1/20±1/40		1/160	1/128
F. Rose Marie	1/10±1/20	1/40	1/40	1/32
G. Marcelle	1/20	1/60	1/20	1/32
H. Monique	1/40	1/120	1/80	1/64
L. M. Annick	1/20	1/80	1/40	1/32
L. Jacqueline	1/20	1/120	1/160	1/32
L. Chantal	1/10	1/40	1/20	1/16
M. Arlette	1/40	1/80	1/80	1/64
M. Jeanine	< 1/10	0	±1/10	1/8
M. Christiane	1/20	1/80	1/10	1/16
O. Denise	1/40	1/120		1/64
P. Carmen	1/10±1/20	1/80		1/16
R. Suzanne	1/20	1/80	1/30	1/64

Il est néanmoins certain que le séro-diagnostic préalable par un laboratoire spécialisé restera nécessaire pour toutes les femmes en activité génitale qui auront échappé à la vaccination scolaire.

CONCLUSION

CONCLUSION

Nous avons pu vacciner contre la rubéole à l'aide de la souche atténuée " CENDEHILL " 57 jeunes femmes et jeunes filles parmi les Elèves Infirmières, les Elèves Sages-Femmes, les Externes des Hôpitaux et le Personnel Hospitalier.

L'Immunisation qui n'impose pratiquement pas de contre-indication médicale en dehors de l'état de grossesse a été parfaitement bien tolérée.

L'efficacité de la vaccination, évaluée par réaction d'inhibition de l'hémaglutination a été particulièrement satisfaisante chez les vaccinées ne possédant pas d'anticorps IHA avant la vaccination, et de ce fait particulièrement exposées.

17 jeunes femmes séro-négatives dont huit sous contraceptifs ont pu être vaccinées. Dans 16 cas des anticorps inhibant l'hémaglutination du virus rubéoleux ont été mis en évidence six semaines après la vaccination.

Parmi les vaccinées possédant avant la vaccination des titres faibles d'anticorps IHA un effet de rappel net a été observé dans 5 o/o des cas.

Cette étude apparait particulièrement intéressante tant sur le plan de l'inocuité que sur celui de l'efficacité de la souche vaccinale utilisée.

La vaccination du personnel féminin hospitalier nous parait constituer une indication majeure de la vaccination contre la rubéole, ces jeunes femmes étant particulièrement exposées à des infections inapparentes dues à la diffusion du virus sauvage.

Le principal problème posé par la vaccination longtemps après la puberté réside dans la nécessité d'une contraception rigoureuse ou d'une consigne d'abstention des relations sexuelles justifiée par l'éventualité d'une infection de l'embryon par le virus vaccinal. Il s'agit d'un obstacle important à la vaccination à l'âge adulte, à moins que des statistiques nombreuses et concordantes mettent en évidence l'absence de pouvoir tératogène des vaccins anti-rubéoleux atténués.

Il paraitrait donc préférable de vacciner contre la rubéole les fille entre 12 et 14 ans ; cependant le peu de recul dont nous disposons ne

nous permet pas encore d'apprécier correctement la durée de l'immunité obtenue.

Vu : Le Président de Thèse

Madame Le Professeur L. ENJALBERT

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse le, 9 Juin 1970

Le Doyen

Président du conseil transitoire de gestion.
Monsieur Le Professeur G. LAZORTHES.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1 – ANDERSON S.G., Mc. LORINANH
Convalescent rubella gamma globulin as a possible prophylaxis against rubella.
Méd. J. Austr. 1 : 182 (1953).

2 – BADILLET M.
Gamma globulines et rubéole.
Rev. Med. Tours, 1968, 11, supll. 3, 253-258.

3 – BADILLET M., HERZOG F.
Gamma globulines et prévention des embryopathies rubéoliques.
La femme et l'enfant, 1968, 2, 5, 41-51.

4 – BADILLET M., HERZOG F.
Essai de prévention des embryopathies rubéoliques par les gamma globulines plasmatiques humaines standard chez les femmes enceintes particulièrement exposées (2428 dossiers) Arch. F. gesamte Virus forsch. 16 (509) (1965) seminaire centre Inter. Enfance Paris 15-17 juin 1964.

5 – BADILLET. M., HERZOG F., SOULIER J.P.
La rubéole : données cliniques, épidémiologiques et biologiques recueillies en six années d'observation. Sem. Hôp. Paris, 1969, 45, 28, 1967-1982.

6 – BADILLET M., HERZOG F.
Gamma globulines et rubéole.
Presse méd. 1er avril 1967, 75, nº 16, 799-802.

7 – BELLANTI J. A., ARTENSTEIN M.S., OSLON L.G., BUESCHER E.L., LUHRS C.E. et MILSTEAD K.L.
Congenital rubella.
AM. J. Dis. Child. 1965, 110, 464.

8 – BENTEGEAT J.
La détermination du risque rubéolique chez la femme enceinte. Prophylaxie actuelle et perspectives d'avenir.
Rev. Franç. Gynéco. 1970, 65, 1/2, 15-22.

9 – BERTOYE A.
Rubéole
E.M.C. Mal. Inf. fasc. 8044, A10, 10, 1961 + 7, 1965.

10 – BORDES M., KERNEN J., BANDLER D., LARRIBAUD J.
Epidémiologie et prophylaxie de la rubéole.
L'Hôpital Oct. 1969, 653-659.

11 – BOUE A.
Vaccination contre la rubéole.
Presse med. 22 av. 1967, 75, nº 19, 950.

12 – BOUE A.
Vaccination contre la rubéole.
Gaz. med. France, 5 déc. 1969, 76, nº 30, 6103-6108.

13 – BOUE A.
Séro-diagnostic de la rubéole.
Bull. Acad. Nat. Méd. (Paris) 1967, 131, 266-269.

14 – BOUE A., CELERS J.
Vaccination contre la rubéole.
Essais cliniques avec la souche H.P.V. 77.
Presse Med. 1968, 76, 299-302.

15 – BOUE A., NICOLAS A., LANG R.
La technique d'inhibition de l'hémaglutination du virus de la rubéole.
Application pratique.
Ann. Inst. Pasteur 1968, 114, 317-330.

16 – BOUE J. G., BOUE A., LAZAR Ph.
Altérations chromosomiques indirectes par le virus de la rubéole et par le virus de la rougeole dans les cultures diploïdes humaines cultivées in vitro.
Path. et Biol. 1967, 15, 997-1007.
Path. et Biol. 1967, 15, 997-1007.

17 – BOUE A., PAPIERNIK-BERKHAUER E., LAZAR P. and LEVY S.
. Antibody status of different adult populations in France.
. Vaccination of adult Women with H.P.V. 77 vaccine
International symposium on rubella vaccine. London 1968 vol. 11, pp. 3-8.
(Karger, Basel, New-York 1969).

18 – BRODY J. A., SEVER J.L. et SCHIFF G. M.
Prévention of rubella by gamma globulin during an epidemie in Barrow Alaska in 1964.

New England J. Med., 21 janvier 1965. 272, nº 3, 127-129.

19 – BROWN G. C.
Conséquences of natural Exposure to rubella during pregnancy.
Pro. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1968, 127, 340.

20 – BROWN G. C., MASSAAB M. F., VERONELLI J. A. et FRANC T.
Rubella antibodies in humain serum detected by the indirect fluorescent antibody technique.
Science 1964, 145, 943-945.

21 – BUTLER N. R., DUDGEON J.A., PECKHAM C. S., HAYES et WYBAR. K.
Persistance of rubella antibody with and without embryopathy.
Brit. méd. J. 1965, 2, 1027.

22 – BUYNAK E. B., HILLEMAN M. R., WEIBEL R. E. et STOKES J. J. R.
Live attenuated rubella virus vaccines prepared in duck embryo cells cultures.
JAMA 15 avril 1968, 204, nº 3, 195-200.

23 – CANIVET M., PERIES J., THOMAS M., GUILLEMAIN B.
La technique d'inhibition de l'hémaglutination appliquée au virus de la rubéole. Etude de l'état immunitaire d'une population de femmes enceintes.
Presse Méd. 1968, 76, 21, 993-994.

24 – CHERRY J. D., BOBINSKI J. E. et COMERCI G. D.
Essai clinique du vaccin contre la rubéole par virus vivant (souche Cendehill 51).
J. O. Ped. Juillet 1969, 75, nº 1, 79-86.

25 – COOPER L. Z., GREEN R. H., KRUGMAN S., GILES J. P. et MIRICK G. S.
Néonatal thrombocytopenic purpura and other manifestations of rubella contracted in utéro.
Am. J. Dis. Child. 110, 416 (1965).

26 – COOPER L. Z., GILES J. P. et KRUGMAN S.
Essai clinique du vaccin anti-rubéoleux à virus vivant atténué (souche HPV 77).
Am. J. Dist., juin 1968, 115, nº 6, 655-657.

27 – COOPER L. Z. et KRUGMAN S.
Diagnosis and management congénital rubella.
Pédiatrics 1966, 37, 335.

28 – CORRETJER J., FARQUHAR J. D., OLIVER-GONZALES J. SCHOENGOLD R. J., et FERLAUTO R. J.
Etude du vaccin anti-rubéolique, souche Cendehill, dans une famille et une école.
JAMA. 13 oct. 1969, 210, nº 2, 342-343.

29 – DEBRE R., BOUE A.
Sur la prévention de la rubéole.
Bull. Acad. Nat. Med (Paris) 1968, 152, 21-22, 341-346.

30 – DEBRE R., CELERS J. H.
Clinique virologique
Editions méd. Flammarion 1970.

31 – DETELS R., KIM K.S.W., GUTMAN L. et GRAYSTON J.T., M.D.
Live attenuated rubella virus vaccine given in an orphanage just prior to a rubella epidemie.
JAMA. 27 janv. 1969, 207, nº4, 709-712.

32 – DOEGE T.C. et KENNETH S.W.
Studies of rubella and its prevention with immune globulin.
JAMA. 1967, 200, nº7, 584-590, 1970.

33 – DUDGEON J.A., MARSHALL W.C., PECKHAM C.J. et HAWKINS G.T.
Etudes du vaccin contre la rubéole chez l'adulte en clinique et au laboratoire.
Brit. Med. J. 1er fév. 1969, 1, 5639, 271-376, 6 tabl.

34 – DUDGEON J. A.
Serological Studies on the RubellaSyndrome. Présented at the seminar on measles and Rubella, Paris.
Arch. Virus forsch. 1965, 16, 501.

35 – DUMONT M. et BRUNET CL.
Maladies infectieuses et grossesse.
E.M.C. Obstétrique fasc. 5039. A10, 10-1969, p. 7.

36 – EDSALL G.
Passive immunization.
Pédiatrics 32, 599-609, 1963.

37 – FARGUHAR J.D., PLOTKIN S.A. et SCHOENGOLD R.J.
Le vaccin rubéoleux de la souche Cendehill. Evaluation clinique.
J. of. Ped. Sept. 1969, 75, nº 3, 412-417.

38 – FATIGUE J.P.
La réaction d'inhibition de l'hémaglutination du virus de la rubéole.
Thèse, Toulouse 1968.

39 – FURAKAWA T., MIXATA T., KONDOK, KUNOK, TAKEKOSKI T.
Clinical trials of RA 27-3 (Vistar rubella vaccine in japan).
Symp. Immuno. Biol. Standard London 1968, 1969, 11 nº 2, 397).

40 – GRAYSTON J.T. and WATTEN R.H.
Epidemic rubella in Taiwan 1957-1958.
Gamma globulin in prevention of rubella.
New Engl. J. Med. 261, 1145-1150, 1959.

41 – GRAYSTON J.T. et Coll.
Essai étendu du vaccin au virus de la rubéole vivant atténué au cours d'une épidemie à Taiwan.
J.A.MA. 10 fév. 1969, 207, nº 6, 1107-1110.

42 – GREGG N. M.
Congenital cataract following german measle in mother.
Trans. Ophtal. Soc. Aust. 1942, 3, 35-46.

43 – GREEN R.H., BALSAMO M.R., GILES J.P., KRUGMAN S., MIRICK G.S.
Studies of the natural history and prévention of rubella.
Amer. J. Dis. Child. 1965, 110, 348-365.

44 – HILARY I.B. et coll.
Rubella vaccine trial in children.
British Méd. J. May 1969 2, 5656, 331-532.

45 – HILLEMAN M.R., BUYNAK E. B., WEIBEL R. E. et STOKES J. JR.
Currents concepts : live attenuated rubella virus vaccine.
New Engl. J. Med. 8 août 1968. 279, nº 6, 300-303.

46 – HILLEMAN M.R.
Toward prophylaxis of prenatal infection by viruses.
Obstetrics and gynecology april 1969, 33, 4.

47 – HOUSER H.B. et SCHALET N.
Prévention of rubella with gammablodulin.
Clin. Research. 16, 281 (1958).

48 – HORSTMAN D.M., BANATVALA J.E., RIORDAN J.T., PAYNE M. C., WITTEMORE R., OPTON E.M. et FLOREY C. de Ve.
Maternal Rubella and the rubella syndrome in infants.
Am. J. Dis. Child. 1965, 110, 408.

49 – HUYGELEN C., PRINZIE A. et PEETERMANS J.
La rubéole : critères pour un vaccin efficace et inoffensif.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 1968, 20, nº 5 bis, 445-446.

50 – HUYGELEN C., PEETERMANS J. et PRINZIE A.
Un vaccin au virus de la rubéole atténué (souche Cendehill 51) poussant dans les cellules rénales primaires de lapin.
Progr. Med. Virol. 1969, 1, nº 11, 107-125.

51 – IAN JACK and Jocelyn GURZNER.
Cellular viraemia in babies infected with rubella virus before buth.
Brit. med. J. February 1969, 289-292.

52 – ITO Y. HSIA S. EVANS C.
Rabbit Kidney vacuolating virus. Extraction of infections DNA.
Virology 1966, 29, 26, 43.

53 – JAMI J.
Fréquence de l'immunité contre la rubéole dans une population féminine adulte de l'agglomération parisienne.
Presse médicale, 1968, 76, 21, 995-996.

54 – JAMI J.
Contribution à l'étude du risque de rubéole congénitale dans la région parisienne.
Thèse Paris 1968.

55 – JUST M. et coll.
Problème de la vaccination de masse contre la rubéole.
Schweiz Med. Wschr 28 juin 1969, 99, nº 26, 953-955.

56 – KRUGMAN S. and WARD R.
Rubella : demonstration of neutralizing antibody in gamma globulin and reevalutaion of rubella problem.
New England J. Med. 259 : 16-19, 1958.

57 – KRUGMAN S.
The clinical use of gamma globulin.
New England. J. Med. 269, 195, 1963.

58 – KRUGMAN S.
Clinical of gamma globulin.
New England. J. Med. 269 : 195-201, 1965.

59 – KRUGMAN S.
Rubella : clinical and epidemiological aspects.
Arch. Ges. Virus-forsch 1965, 16, 477-482.

60 – KRUGMAN S.
Prospective de la vaccination contre la rubéole.
Arch. Environmental Health, oct. 1967, 15, nº 4, 495-501.

61 – KORNS R.F.
Prophylaxies of german measles with immune serum globulin.
J. Infect. Dis. 90, 183-189, 1952.

62 – LAFAIX Ch.
Vaccination contre la rubéole.
Rev. Praticien (vaccinations préventives), 1er mars 1968, 18, nº7, 995-997.

63 – LAMY. M. et JAMMET M. L.
La rubéole congénitale.
La femme et l'enfant 1968, 2, 5, 19-27.

64 – LAMY M., SEROR M. E.
La rubéole de la femme enceinte.
Arch. Ges. virus forsch 1965, 16, 377-390.

65 – LANDON J.F., BESS M., DAVIDSON H.B., FOOTE F. et MUCKENFUSS R.T.
The efficacy of gamma globulin in the prevention of measle.
New York, J. Med. 5, 21 (1949).

66 – LEPINE P., ZOURBAS J., MAURIN J., ESMIEU F.
Première étude française de vaccination contre la rubéole avec la souche atténuée Cendehill.
Bull. Acad. Nat. Med. (Paris) Ordre du jour du 22 avril 1969, Tome 153, nº 13-14, 248-257.

67 – LEPINE P., MAURIN J.
La rubéole : virus et vaccins.
La femme et l'enfant : nº 5, tome 2, déc. 1968.

68 – LEPOW M. C., VERONELLI J.A., HOSTETLER D.D., ROBBINS F.C.
Un essai avec le vaccin rubéoleux vivant atténué.
Am. J. Dis. Child. Juin 1968, 115, nº 6, 639-647.

69 – LEERHÖY J.
Science, 1965, 149, 633.

70 – LUNDSTRÖM R.
Rubella during Pregnancy
Acta paed. (Uppsala) 1962, suppl. 133.

71 – LUNDSTRÖM R., THOREN C. et BLOMQUIST B.
Gamma globulines contre la rubéole dans la grossesse.
Rubéole maternelle confirmée au début de la grossesse traitée avec gamma globulines de convalescent.
Acta paed. Sept. 1961, 50, nº 5, 452-456.

72 – MAC CARTHY K., TAYLOR-ROBINSON C.H., PILLINGER S.E.
Lancet 1963, 2, 593.

73 – MAC DONALD J.C.
Gamma globulin for prevention of rubella in pregnancy.
Brit. Med. J. 1963, 2, 418.

74 – Mc DONALD J.C., PECKHAM C.S.
Gamma globulin in prevention of rubella and congenital defect : a study of 30 000 pregnancies.
Brit Med. J. Sept. 1967. 633-637.

75 MAJER R.
Rubéole. Etude et expérience épidémiologique avec un vaccin atténué (souche Cendehill).
Helvet. Acta Paed. Déc. 1967, 22, nº 6, 579-590.

76 – MARC Y.
Quelques données d'actualité sur la rubéole.
Bordeaux Méd. 1969, 2, 4, 833-835.

77 - MARTINI G., KNAUFF H., SCHMIDT H., MAYER G. et BALTZER G.
A propos d'une maladie infectieuse inconnue jusqu'à présent, probablement importée par des singes (dite maladie des singes de MARBURG).
Revue Med. Chir. Mal. Foie, Rate, Pancréas. 1968, 43 nº 4, 165-182.

78 MARTIN DU PAN R., PEETERMANS J., HUYGELEN C., PRINZIE.
Rubéole : étude immunologique et vaccination.
Rev. Med. Suisse romande, oct. 1967, 87, nº 10, 762-766.

79 – MARTIN DU PAN R., HUYGELEN C., PEETERMANS J. et PRINZIE A.
Essais cliniques du virus vaccin vivant atténué anti-rubéoleux (souche Cendehill 51)
Am. J. Dis. Child. Juin 1968, 115, nº 6, 658-662.

80 – MEYER H. M., J.B. PARKMAN P. D., PANOS Th. C.
Attenuated rubella virus : production of experimental live virus vaccine and clinical trials.
New Engl. J. Med. 15 sept. 1966. 275, nº 11, 575-580.

81 – MEYER H.M., J.R. PARKMAN P.D., HOBBINS T.E. et ENNIS F. A.
Etudes cliniques expérimentales avec le vaccin anti-rubéoleux à virus vivant atténué (souche HPV-77).
Am. J. Dis. Child. Juin 1968. 115, nº 6, 648-654.

82 – MILLER C.H., DOWD J.M., RYTEL M.W., MILLER L.F. et PIERCE W.E.
Prévention de la rubéole par les gamma globulines.
J.A.M.A. 14 août 1968, 201, nº 7, 560-561.

83 – MONNET P., NICOLAS A. et R. LANG (Lyon).
Vaccination anti-rubéoleuse avec la souche Plotkin.
Presse méd. Janv. 1970, 78, 3, 107-109.

84 – MURPHEY A.M. et REID R.R.
A comparison of neutralizing antibodies to rubella virus in gamma globulin and convalescent sera.
Med. J. Austr. 1, 369, 1967.

85 – NAMECHE J., DACHY A. et THIRY
Vaccination anti-rubéole (souche Cendehill 51). Résultats préliminaires.
Acta clin. Belg. 1968, 23, nº 2, 97-102.

86 – NEWMAN S.J., SEVER J.L. et FUCCILLO D.A.
Administration intra nasale de vaccin contre la rubéole HPV 77, cultivé dans WI 38.
Lancet – 27 sept 1969, 2, nº 7622, 665-666.

87 – NICOLAS M.A.
Méthodes de laboratoire appliquées au diagnostic de la rubéole. La technique d'inhibition de l'hémaglutination.
Lyon Méd. 1967, 27, 17-52.

88 – PAPIERNIK, BERKHAUER E., BOUE A., LEVY S.
Sérologie systématique de la rubéole et vaccination dans le post partum (vaccin HPV 77).
Gyn. obstet. 1968, 3, 289-296.

89 – PARKMAN P.D. et coll.
Attenuated rubella virus : I Developpement and Laboratory charactérization.
New England, J. Med. 275 , 569-579, 1966.

90 – PARKMAN P.D., BUESCHER E.L. et ARTENSTEIN M.S.
Revovery of rubella virus from army recruits.
Proc. Soc. Expl. Biol (N.Y.) 1962, 111, 225-230.

91 – PARKMAN P.D. et MEYER H.M. J.R., KIRSCHSTEIN R.L. et HOPPS H. E.
Recherche d'un vaccin contre le virus de lar rubéole.
New England. J. Med. 1966. 275, 569.

92 – PEETERMANS J. and HUYGELEN C.
Attenuation of rubella virus by several passage in primary rabbit kidney cell cultures :
I Growth experimental vaccines at différent passage levels.
Arch. f., D. ges. Virus forsch 21, 133, 143, 1967.

93 – PEETERMANS J. and HUYGELEN C.
Atténuation of rubella virus by several passage in primary rabbit kidney cell cultures : II Experiments in animals.
Arch. f. D. ges. virus forsch 21, 357-365, 1967.

94 – PEROL Y. et CHRISTOL D.
Pratique de la sérologie de la rubéole par inhibition de l'hémaglutination en milieu hospitalier.
Etude de 800 sérums.
Sem. Hôp. 1968 32.33.34. 2160-2168.

95 – PLOTKIN S.A.
Intranasally administered rubella vaccine.
Lancet, 2 nov. 1968, 934-936.

96 – PLOTKIN S.A. CORFELD D. and INGALLIS T.H.
Studies of immunization with living rubella virus :
trial in children with strain cellular for aborted foetus.
Am. J. Dis. Child. 110, 381-389. 1965.

97 – PLOTKIN S. A., FARGUHAR J., KATZ M., and INGALLIS T.H.
New attenuated rubella virus grown in human fibroblasts evidence for reduced naso pharyngeal excretion.
Am. J. Epidémiol 86. 468-477. 1967.

98 – PLOTKIN S.A., BOUE A. et BOUE J. G.
The in vitro growth of rubella viruses in human embryo cells.
Amer. J. Epidémiol. 1965, 81, 71.

99 – PRINZIE A., HUYGELEN C., GOLD J. Mac KEE J.
Clinical studies with an experimental live attenuated rubella virus vaccine (Cendehill strain).
Symp. Immunobiol. Standard London 1968-1969, 11, 315-322.

100 – RAVINA A. et RAVINA J.H.
Les malformations d'origine virale et leur prophylaxie.
Presse médicale, janv. 1970, 78, nº 3, 123-125.

101 – ROSSIER E.
Valeur du test de l'inhibition de l'hémaglutination dans le diagnostic de la rubéole chez la femme enceinte.
Presse médicale. 13-20 juillet 1968, 76, nº 30, 1516.

102 – ROSSIPAL E.
Infections intra-utérines et synthèse d'immunoglobulines par le foetus humain.
Méd. europ. 1969, 6, 633-641.

103 – ROUQUETTE C., GUYOT M.M., BODOUTCHIAN A., GARNIER F. et BRICET A.
Données concernant la rubéole au cours de la grossesse.
Rev. du Praticien, 1er nov. 1969, 67-75.

104 – RUDLER J. (de).
Perspectives nouvelles en matière de vaccins anti-viraux : la rougeole et la rubéole.
Vie med. Fev. 1964, 45, 245-257.

105 – SALLOMI S.J.
Obstétrics and gynecology 1966, 27, 252.

106 – SCHACHER S. A., FUCILLO D. A., GITNICK G. L., SEVER et HUEBNER
Administration orale de vaccin avec virus rubéoleux atténué (HPV 77).
J. Of. Ped. Fév. 1968, 72, nº 2, 255-257.

107 – SCHIFF G. M., SEVER J. L. and HUEBNER R. J.
Rubella virus : neutralizing antibody in commercial gamma globulin.
Sciences 142 : 58-60, 1963.

108 – SCHIFF G.M., SUTHELAND J.M. LIGHT I.J. et BLOOM J. E.
Studies on congenital rubella. Preliminary résults on the frequency and signifiance of presence of rubella virus in the newborn and the effect of gamma globulin in preventing congenital rubella.
Amer J. Dis. Child. 110, 441, 1965.

109 – SETO D.S.V. et CARBER D.M.
Nouveaux vaccins contre les affections virales (oreillons, rubéole, rougeole).
Johns Hopkins Med. J. av. 1969, 124, nº 4, 231-237.

110 – SEVER J.L.
Epidemiology of rubella.
First int. Conf. Vaccines . Pans american health organisation 1967, 336.

111 – SEVER J. L., FUCCILLO D. A., GITNICK G. L., HUEBNER R. J., GILKERSON M. R., LEY A. C., TZAN N. et TRAUB R. G.
Rubella antibody determinations.
Pediatrics 1967, 40, 5, 1-19.

112 – SEVER J. L., NELSON K. B. et GILKERSON M. R.
Rubella épidemie 1964 : effect on 6000 pregnancies.
Preliminar clinical and laboratory findings through the neonatal period.
Amer. J. Dis. Child. 110, 395, 1965.

113 – SOOTHILL J. E., HAYES K. et DUDGEON J. A.
Ther immunoglobulins in congenital rubella.
Lancet 1966 (1), 1385.

114 – STEWART G. L., PARKMAN P. D., HOPPS H. E., DOUGLAS R. D., HAMILTON J. P. et MEYER H. M.
Rubella virus hemagglutination inhibition test
New England J. Med. 1967, 276, 554-557.

115 – STOKES J. Jr, WEIBEL R. E., BUYNAK E. B. et HILLEMAN M. R.
L'efficacité des vaccins rubéoleux sur la culture d'embryon de canard .
Pédiatrics août 1969, 44, nº 2, 217-224.

116 – STOKER M. et MAC PHERSON I.
Nature 1964 – 203, 1355.

117 – Symposium international sur les vaccins contre la rubéole. Londres 18-20 novembre 1968, 23e symposium de la section permanente de standardisation microbiologique.
S. KARGER. édit. Bâle 1969.

118 – TAMALET J., SERMENT H., CHIFFAUX, HYPOLLITE Cl., PIANA L.
Immunité anti-rubéoleuse chez la femme enceinte.
Premiers résultats de la région marseillaise.
Marseille Méd. 1968, 9, 687-689.

119 – THIRY L., DACLY A.
La rubéole.
Brux. Med. 1967, 47, 49, 1159-1174.

120 – TONNEL A., SAMAILLE J., DUBOIS D.
Applications des notions récentes sur le virus de la rubéole au diagnostic biologique de l'infection chez la femme au cours de la grossesse.
La femme et l'enfant 1968, 2, 5, 29-40.

121 – TONNEL A., DUBOIS D., BLIN C., WATTRE P. et SAMAILLE J.
La réaction d'inhibition de l'hémaglutination et son application au diagnostic bioligique de la rubéole.
Annales de l'Institut Pasteur, Lille, 1967, 18, 143-152.

122 – VESIKARI T., VAHERI A., OKER-BLOM N.
Experience with HPV 77/DK 12 vaccine in women certified for abortum. A preliminary report.
Sym. Immuno. Biol. Stantdard London, 1968-1969, 11, 363-364.

123 – VIVEIL O.,MERSCHMANN E., LIPS G. et REISS G.
Vaccination contre la rubéole avec vaccin vivant de Cendehill.
Arch. of. Kinderh. 1969, 179, nº 3, 259-266.

124 – WEIBEL R. E., STOKES J. Jr., BUYNAK E. B., HILLEMAN M. R.
Vaccination contre la rubéole chez les femmes adultes.
New England J. Med. 27 mars 1969, 280, nº 13, 682-685.

125 – WELLER T. H., NEVA F. A.
Propagation in tissue culture of cytopathic agents from patients with rubella like illness.
Proc. Soc. Exp. Biol (N. Y), 1962, 111, 215-225.

126 – ZECHOVSKY N.
Sérologie de la rubéole par inhibition de l'hémaglutination.
Thèse Paris, 1968.

127 – ZELLWEGER U., KAYSER F. H. et HITZIG W. H.
Vaccination contre la rubéole.
Dent. Sche. Med. Wsche. 7 mars 1969, 94, nº 10, 461-465.

128 – ZOURBAS J.
Essai clinique dans 4 pouponnièrs de la région parisienne en vue de mettre en évidence la non-dissemination du virus vaccin rubéoleux «Cendehill» parmi les sujets contacts réceptifs. Rapport de 61 pages remis le 4 juin 1969 à la direction de la Virologie du laboratoire national de la Santé Publique.

129 – ZOURBAS J.
Problèmes nouveaux de diagnostic sérologique et de prévention vaccinale de l'infection rubéolique.
Femmes médecins, nº de juin 1969, 117-193.

130 – ZOURBAS J. et ESMIEU F.
La vaccination contre la rubéole du personnel féminin des pouponnières et des hôpitaux.
Med. Infantile, août-sept. 1969, nº 7, 601-608.

131 – ZOURBAS J. et ESMIEU F.
La vaccination contre la rubéole des nourrissons et des filles en période pré et péri pubertaire.
Méd. Infantile août -sept. 1969, nº 7, 591-597.

132 – ZOURBAS J., MORIN P., GRALL F., M.BLACQUE-BELAIR.
La vaccination contre la rubéole à l'hôpital Lariboisière. Sem. Hôp. Paris, 14 déc. 1969.

133 – ZOURBAS J., R. TOULOUSE, J. COLOMBANI, F. ESMIEU, M. BUIL et M. HAMONOU (Rennes).
La vaccination des jeunes femmes contre la rubéole, principalement dans le post partum.
Revue franç. de gyneco et obstét. de France, février 1970.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 17

LA RUBEOLE AVANT LA VACCINATION 21

■ ASPECTS CLINIQUES 21

I La rubéole de l'enfant, de l'adolescent ou de l'adulte jeune ... 21

II La rubéole congénitale 24

■ RAPPEL VIROLOGIQUE 34

I Le virus 34

II Les propriétés du virus 35

III La culture du virus 35

IV Physiologie du virus 36

■ DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE 38

I La neutralisation du virus en culture cellulaire 38

II Réaction d'immunofluorescence et réaction de déviation 38

du complément 38

III Réaction d'inhibition de l'hémaglutination 38

■ PROPHYLAXIE 44

51

LA VACCINATION CONTRE LA RUBEOLE 51

■ LES DIFFERENTS VACCINS 51

■ L'EMPLOI DE CES VACCINS A L'ETRANGER ET EN FRANCE 53

I La souche H.P.V. 77 53

II La souche PLOTKIN 54

III La souche CENDEHILL 56

■ LA CAMPAGNE DE VACCINATION A TOULOUSE 64

I Le déroulement des faits 64

II Les résultats de la vaccination 70

A - Les résultats de ce travail à Toulouse 70

B - Discussion des résultats 77

CONCLUSION 95

BIBLIOGRAPHIE 99